# sistemul

# R~A

# renină–angiotensină

12 JUNIMEA·1978

Scanned with OKEN Scanner

# SISTEMUL
# RENINĂ ANGIOTENSINĂ
## 1
## IMPLICAŢII FIZIOLOGICE

Scanned with OKEN Scanner

612.4

I. HAULICĂ

GH. PETRESCU D. D. BRĂNIŞTEANU

# SISTEMUL RENINĂ—ANGIOTENSINĂ

## I

## IMPLICAŢII FIZIOLOGICE

Scanned with OKEN Scanner

# TABLA DE MATERII


Cuvînt înainte . . . . . 7
Introducere istorică . . . . . 9

**Constituenţii sistemului renină-angiotensină**

A. Renina . . . . . 14
Purificare şi proprietăţi . . . . . 15
Formaţiuni secretoare de renină . . . . . 17
— Aparatul juxtaglomerular . . . . . 17
— Surse extrarenale de renină . . . . . 49
Activatori şi inhibitori ai reninei . . . . . 55
B. Substratul reninei . . . . . 57
C. Angiotensina . . . . . 60
D. Enzima de conversie . . . . . 62
E. Angiotensinazele . . . . . 64
Bibliografie . . . . . 67

**Reglarea secreţiei de renină**

A. Relaţii între fluxul sanguin renal şi secreţia de renină . . . 79
B. Rolul maculei densa în stimularea eliberării de renină . . 92
C. Rolul sistemului nervos simpatic . . . . . 104
D. Aspecte particulare privind reglarea secreţiei de renină . . . 121
— Controlul hormonal al secreţiei de renină . . . . . 121
— Efectele AMP-ciclic . . . . . 126
— Secreţia de renină în HTA experimentală . . . . . 127
— Variaţii ale secreţiei de renină în cursul schimbărilor posturale . . . . . 128
— Influenţa efortului fizic asupra secreţiei de renină . . . 129
Mecanismul secreţiei de renină . . . . . 136
Bibliografie . . . . . 145

**Angiotensina II şi mecanismul său de acţiune**

— Structura spaţială a angiotensinei II . . . . . 153
— Relaţia structură-acţiune . . . . . 155
A. Analogi de angiotensină II . . . . . 155
B. Antagoniştii angiotensinei II . . . . . 160
— Receptorii la angiotensină . . . . . 165


Scanned with OKEN Scanner

— Tahifilaxia la angiotensină . . . . . 166
— Efectele cuplării angiotensinei II cu receptorii specifici . 169
Bibliografie . . . . . 171

**Sistemul renină-angiotensină și homeostazia circulatorie**

I. Acțiunea angiotensinei asupra mușchiului cardiac . . . . . 178
II. Acțiunea angiotensinei asupra patului vascular . . . . . 182
A. Acțiunea angiotensinei asupra mușchiului neted vascular . . . 182
B. Tahifilaxie și autopotențare . . . . . 185
C. Receptorii vasculari la angiotensină . . . . . 186
D. Sensibilitatea diferențiată la angiotensină a mușchiului neted vascular . . . . . 189
E. Acțiunea angiotensinei II asupra circulației sistemice . . . 190
F. Efecte circulatorii regionale ale angiotensinei . . . . . 192
1. Circulația renală . . . . . 192
2. Circulația pulmonară . . . . . 199
3. Circulația coronariană . . . . . 201
4. Circulația splanhnică . . . . . 202
5. Circulația cerebrală . . . . . 203
6. Circulația uterină . . . . . 204
7. Circulația musculaturii scheletice . . . . . 204
8. Circulația cutanată . . . . . 204
III. Acțiuni nervoase centrale și periferice cu răsunet circulator . . 204
A. Efecte cardio-vasculare de natură centrală . . . . . 205
B. Efecte cardio-circulatoare prin mecanism nervos periferic . . 216
IV. Efecte morfologice ale angiotensinei asupra arterelor . . . . . 218
A. Efecte morfologice vasculare ale aplicării de angiotensină . . 218
B. Rolul angiotensinei în apariția leziunii vasculare hipertensive . 222
Bibliografie . . . . . 224

**Sistemul renină-angiotensină și glanda suprarenală**

Biosinteza aldosteronului . . . . . 238
Angiotensina II, factor de activare a biosintezei de aldosteron . 241
Metabolismul intermediar al aldosteronului . . . . . 246
Rolul aldosteronului și mecanismul său de acțiune . . . . 247
Sistemul renină-angiotensină-aldosteron . . . . . 255
— Rolul SRA în controlul secreției de aldosteron . . . . 255
— Interrelații între variațiile ionului de sodiu și activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron în diferite condiții 263
— Rolul variațiilor ionului de potasiu în funcționarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron . . . . . 289
— Medulosuprarenala și sistemul renină-angiotensină . . . 289
Bibliografie . . . . . 296

Scanned with OKEN Scanner

# CUVÎNT ÎNAINTE

*Schimburile permanente dintre organism și mediul înconjurător, ca de altfel toate reacțiile metabolice de la nivelul țesuturilor și organelor, tind să perturbe constanța mediului intern în general și homeostazia hidroelectrolitică în particular.*

*Conservarea echilibrului hidrosalin, condiție „sine qua non" de supraviețuire a organismelor vii, este asigurată prin procese complexe de autoreglare și control. Menținerea homeostaziei hidroelectrolitice are la bază binecunoscuta participare a glandelor endocrine și sistemului nervos, utilizînd rinichiul ca principal organ efector. Rolul său esențial în asigurarea izoioniei, izohidriei, izotoniei și izovolemiei este clasic și unanim admis.*

*Intervenția rinichiului în menținerea multora din constantele biologice ale organismului se realizează prin mecanisme fine de autoreglare intrinsecă, subordonate intervenției sistemului neurohormonal extrinsec.*

*Alături de hipotalamus, hipofiză, suprarenală, piele și alte organe (plămîn, tub digestiv etc.), rinichiul intervine în ajustarea eliminărilor de apă, cataboliți și unele substanțe solvite, nu numai ca organ efector, ci și ca teritoriu secretor al unor factori locali, prevăzuți cu efecte de modelare a proceselor ce se desfășoară la nivelul diverselor sale compartimente.*

*Acești factori, cu rol de hormoni locali, adaptează atît hemodinamica renală cît și transporturile transtubulare la necesitățile variabile ale organismului.*

*În acest context, se conturează din ce în ce mai mult funcția endocrină a rinichiului, eliberator de renină, medulină, eritropoietină și poate și de alți factori biologic activi.*

*Deși numărul studiilor referitoare la intervenția reninei în geneza hipertensiunii arteriale, disgravidiei și altor afecțiuni este în continuă creștere, există încă suficiente necunoscute atît în explicarea mecanismului său de secreție, cît și în ceea ce privește rolul diverșilor factori implicați în procesul de sinteză și eliberare.*

*Cunoașterea profundă a mecanismelor intime de secreție a reninei și de formare a angiotensinei II active la nivelul diverselor aparate și*

Scanned with OKEN Scanner

*sisteme, va constitui desigur un pas hotărîtor în descifrarea proceselor etiopatogenice amintite şi o cale deschisă spre noi rezolvări terapeutice.*

*Pe de altă parte, un interes crescînd suscită în ultimul timp renina de origine extrarenală şi rolul fiziopatologic al angiotensinei rezultate. Cercetări clinico-experimentale recente atrag atenţia asupra existenţei unei mari activităţi de tip reninic în placentă, glande salivare, creier, hipofiză, epifiză şi chiar în arborele vascular arterial.*

*Monografia de faţă încearcă să ofere o imagine de ansamblu asupra principalelor implicaţii normale şi patologice ale sistemului renină-angiotensină, prin prisma datelor din literatură şi a experienţei personale.*

*Din considerente de ordin tehnic, materialul redactat a fost împărţit în două părţi distincte pentru a fi editate separat. În timp ce volumul de faţă conţine datele de fiziologie, biochimie şi farmacologie ale sistemului renină-angiotensină, volumul următor este consacrat implicaţiilor fiziopatologice şi utilizărilor clinice.*

*Sperăm că imposibilitatea de a include în acelaşi volum întregul material să nu aducă prejudicii prea mari cititorului.*

**Autorii**

Scanned with OKEN Scanner

## Introducere istorică

Istoricul cunoașterii sistemului renină-angiotensină începe cu descoperirea la sfîrșitul secolului trecut de către Tigerstedt și Bergman (1898) a unei substanțe presoare în extractele renale de iepure denumită renină, a cărei administrare intravenoasă producea vasoconstricție generalizată și creșterea presiunii sanguine. Faptul fiind confirmat de Bingel și Strauss (1909) și coincizînd cu descoperirea glandelor endocrine și introducerea noțiunii de hormon (Starling, 1902), ca factor biologic activ la distanță de locul de eliberare, a sugerat după o perioadă firească de incertitudini, posibilitatea participării secreției interne a rinichiului la geneza hipertensiunii arteriale.

Prezența unor dereglări cardio-vasculare la bolnavii cu suferințe renale fusese dealtfel întrevăzută de practicieni cu mult înainte de apariția primelor dovezi experimentale. Astfel, medicul chinez, Ciun Yu I afirma cu 2 000 ani înaintea erei noastre că : „ori de cîte ori pulsul este foarte puternic și dur, boala trebuie căutată la rinichi".

O remarcă asemănătoare făcea și Baglivi (1564) în protocolul autopsiei lui Malpighi, mort de hemoragie cerebrală cînd preciza că : „în timp ce rinichiul stîng pare normal, cel drept este de două ori mai mic:. La rîndul său, marele clinician Richard Bright (1827— urmărind hipertrofia ventriculului stîng la renali este frapat de coexistența durității pulsului, edemelor și hipertrofiei ventriculare cu rinichiul mic sclerotic.

Cercetări clinico-experimentale sistematice asupra relațiilor de cauzalitate existente între bolile de rinichi și dezechilibrele cardio-vasculare apar însă numai după ce Hartwig (1929) și Goldblatt (1934) obțin hipertensiune arterială persistentă la cîine prin constricția arterei renale. Realizînd creșterea presiunii sanguine după clamparea parțială a arterelor renale, experimentul devenit clasic al lui Goldblatt și colab. (1933—1934) atrage atenția asupra rolului ce revine ischemiei renale în stimularea secreției de renină.

Scanned with OKEN Scanner

Participarea rinichiului ischemic la producerea unor forme de hipertensiune a fost ulterior confirmată atît de experienţele efectuate de Houssay şi Fasciolo (1937), Taquini şi colab. (1938) pe rinichi transplantat în regiunea gîtului la cîine, cît şi de cazurile de hipertensiune arterială umană prin stenoză de arteră renală, ce prezintă un veritabil „Goldblatt uman". Pe plan morfologic, Ruyter (1925) şi Oberling (1927) sînt printre primii care semnalează prezenţa unei diferenţieri mioepiteliale la nivelul arteriolei aferente preglomerulare, bogată în granule cu conţinut clar şi omogen. Hipergranularea celulelor mioepiteliale ale arteriolei aferente după pensarea arterei renale, a determinat pe Goormaghtigh (1937) să considere aparatul juxtaglomerular principalul loc de secreţie a reninei.

Concomitent, Freeman şi Page (1937) constată că hipertensiunea arterială de origine renală persistă după simpatectomie totală sau secţiune medulară la nivelul $C_6$, iar Page şi Helmer (1938) realizează purificarea reninei, stabilind natura sa enzimatică.

Aceste cercetări, pledînd în favoarea umoralismului hipertensiunii arteriale de origine renală, au impulsionat atît pe experimentatori cît şi pe clinicieni să-şi intensifice eforturile în direcţia precizării modului de acţiune a reninei.

Dintre ipotezele emise, de o deosebită atenţie s-a bucurat de la început ideea formării, sub influenţa reninei, a unui factor plasmatic vasoconstrictor. Pentru acţiunea indirectă a reninei pleda faptul că efectele sale constrictoare apăreau mult mai slabe în cazul perfuzării vaselor urechii de iepure cu ser Ringer decît după adaus de plasmă (Kohlstaedt şi colab., 1938). Presupunerea iniţială a lui Page şi Helmer (1938) cu privire la existenţa unui „activator plasmatic" a fost infirmată şi înlocuită cu ipoteza lui Brown-Ménendez (1939) şi Page (1939), conform căreia renina inactivă ar acţiona asupra unui substrat proteic din plasmă, determinînd formarea unei substanţe active denumită hipertensină de primul autor sau angiotonină de cel de al doilea. Dubla nomenclatură a substanţei presoare rezultate din acţiunea reninei asupra precursorului plasmatic, denumit convenţional hipertensinogen, a fost înlocuită de-abia în 1958 cu termenul hibrid de angiotensină, rezultat din combinarea celor două nume, iar precursorul cu acela de angiotensinogen.

Între timp, autorii sus-citaţi şi-au continuat cercetările referitoare la etapele formării de angiotensină, stabilind natura $alfa_2$-globulinică a substratului şi structura polipeptidică a acesteia. Un mare pas înainte l-a constituit descoperirea enzimei de conversie a angiotensinei I inactive în angiotensină II activă de către Skeggs şi colab. (1956) şi sinteza lor chimică în anul următor de Schwyzer şi colab., Bumpus şi colab. (1957). Aceste achiziţii, dublate de perfecţionarea

Scanned with OKEN Scanner

tehnicilor de dozare a reninei (Helmer, 1954—63 ; Boucher și colab., 1964 ; Haas și colab. 1966), au contribuit substanțial la cunoașterea principalelor implicații normale și patologice ale sistemului renină-angiotensină. S-a stabilit printre altele, că în afara acțiunii vasoconstrictoare angiotensina exercită un puternic efect stimulant asupra secreției de aldosteron (Davis și colab., 1961). Paralel cu datele care au fundamentat părerea unanim admisă în prezent, a participării sistemului renină-angiotensină-aldosteron la menținerea echilibrului hidroelectrolitic și asigurarea homeostaziei circulatorii, s-au acumulat în ultimii ani suficiente dovezi experimentale, în favoarea existenței unor surse extrarenale de renină pe de o parte și de noi proprietăți biologice ale angiotensinei pe de altă parte, în afara clasicelor acțiuni vasoconstrictoare și aldosteronoeliberatoare.

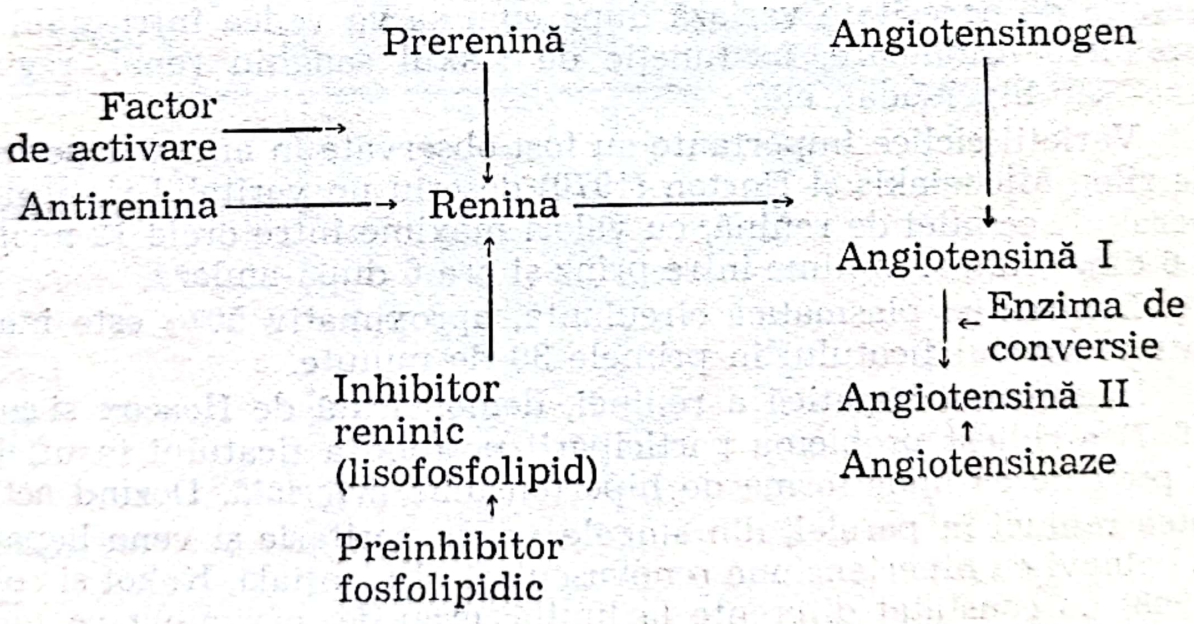
Prezentarea lor critică va avea loc în continuare, nu înainte însă de a trece în revistă principalele aspecte teoretice și practice care privesc componenții sistemului renină-angiotensină.

Scanned with OKEN Scanner

## CONSTITUENȚII SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ

În cei aproape 80 ani care au trecut de la descoperirea reninei (Tigerstedt și Bergman, 1898) s-a acumulat un număr impresionant de fapte clinice și experimentale care au demonstrat că aceasta reprezintă doar veriga inițială a unui lanț complex de procese fermentative ce duc în final la formarea de angiotensină. S-a precizat printre altele, că în prezența reninei se produce hidroliza unei alfa$_2$-globuline plasmatice de origine hepatică și transformarea ei în angiotensină I inactivă, care sub influența enzimei de conversie se transformă în angiotensină II activă.

Ansamblul factorilor și reacțiilor enzimo-chimice care duc la formare de angiotensină II cu participarea obligatorie a reninei, angiotensinogenului plasmatic și enzimei de conversie realizează un veritabil fenomen în cascadă, ce poate fi schematizat astfel :




Distribuția, structura chimică, proprietățile și metabolismul principalilor componenți ai sistemului renină-angiotensină sînt în linii mari cunoscute. Mai controversate apar datele referitoare la mecanismul de acțiune a diverșilor factori activatori și inhibitori implicați în reglarea secreției de renină și biosinteza de angiotensină.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a oferi o idee de ansamblu, într-un prim moment vor fi expuse proprietăţile fizico-chimice ale reninei, ca factor de iniţiere a reacţiilor proteolitice formatoare de angiotensină şi particularităţile histofiziologice ale aparatului juxtaglomerular, ca principală structură renin-eliberatoare. În continuare, vor fi discutaţi din aceleaşi puncte de vedere, ceilalţi membri ai sistemului renină-angiotensină, insistîndu-se asupra locului, modului şi gradului lor de participare la procesele de formare sau inactivare a substanţei biologic active.

## A. RENINA

Renina este o enzimă proteolitică de natură glicoproteică cu greutate moleculară de 42 000, secretată nu numai de celulele mioepiteliale ale aparatului juxtaglomerular renal, cum s-a crezut iniţial, ci şi de numeroase alte structuri extrarenale.

Ca principal organ secretor, rinichiul normal prezintă o secreţie reninică de fond şi alta de necesitate.

La om, secreţia de fond exprimată în angiotensină plasmatică nou formată se situează în jurul valorii de $9 \pm 7$ ng/l/min. (Boucher şi colab., 1967). Utilizînd aceeaşi metodă, Meyer şi colab. (1967) au obţinut valori ceva mai mari ($13{,}7 \pm 1{,}8$ ng/l/min). La rîndul său, secreţia de necesitate variază după cum se va vedea întru-unul din capitolele următoare, în funcţie de fluxul sanghin renal, regimul hipo- sau hipersodat, etc.

Variaţii ciclice importante au fost observate în anumite perioade ale zilei. Michelakis şi Horton (1970) descriu un veritabil ritm nictemeral al secreţiei de renină, cu valori maxime între orele 12 noaptea şi 6 dimineaţa şi minime între prînz şi ora 6 după-amiază.

Din renina plasmatică circulantă, aproximativ 50% este inactivată la nivelul ficatului în primele 30 de minute.

Inactivarea hepatică a reninei, demonstrată de Heacox şi colab. (1967) a ridicat problema participării posibile a ficatului insuficient la producerea unor forme de hipertensiune arterială. Dozînd activitatea reninei în paralel, din sîngele venos periferic şi vena hepatică la bolnavi cu hipertensiune renovasculară şi esenţială, Kokot şi colab. (1968) au constatat diferenţe la limită, greu de incriminat ca factor etiopatogenic.

Pe de altă parte, însăşi ideea de unicitate a reninei plasmatice a fost reconsiderată în urma identificării unor izoenzime prevăzute cu proprietăţi reninice. Astfel de izorenine au fost găsite în glanda submaxilară (Turrian, 1960), complexul utero-placentar (Brown şi colab.,

Scanned with OKEN Scanner

1964 ; Gross și colab., 1964) creier (Ganten și colab., 1971), glandele corticosuprarenale (Ganten și colab., 1974), hipofiză și epifiză (Haulică și colab., 1975).

Enzimele similare reninei din diversele țesuturi și organe, capabile să hidrolizeze angiotensinogenul pentru a forma angiotensina I au fost denumite recent de Ganten (1976) angiotensinogenaze tisulare. Decizia finală asupra nomenclaturii acestui sistem enzimatic va fi luată de un comitet internațional. Cercetări minuțioase privind distribuția și proprietățile fizico-chimice ale reninei și izoenzimelor sale au devenit însă posibile numai după introducerea tehnicilor de purificare și determinare corectă a activității sale proteolitice.

*PURIFICARE ȘI PROPRIETĂȚI* — Primele încercări de purificare a reninei aparțin lui Haas și colab. (1953), care utilizînd una din metodele clasice de precipitare și fracționare cu ajutorul solvenților organici și a sulfatului de amoniu, au obținut un produs purificat de 56 000 ori din extractele renale de porc.

După autorii sus-citați conținutul în renină al rinichilor recoltați de la diverse specii ar fi următorul :

*Tabel 1* **Variațiile reninei în funcție de specie (după Haas și colab, 1954)**

| SPECIA | Unități renină/g rinichi | Proteină mg/g rinichi | Unități de renină /mg. subst uscată |
|---|---|---|---|
| Iepure | 12 | 19 | 0,63 |
| Șoarece | 9 | 20 | 0,44 |
| Pisică | 7,1 | 14 | 0,50 |
| Porc | 4,3 | 20 | 0,22 |
| Șobolan | 2,2 | 26 | 0,08 |
| Cîine | 1,0 | 18 | 0,06 |
| Bou | 1,0 | 17 | 0,06 |
| Cobai | 0,40 | 20 | 0,02 |
| Oaie | 0,17 | 19 | 0,009 |
| Om | 0,11 | 19 | 0,006 |
| Cal | 0,08 | 19 | 0,004 |
| Maimuță | 0,02 | 16 | — |

Folosind absorbția pe DEAE — celuloză urmată de fracționare cu sulfat de amoniu și dializă la pH 5, Peart și colab. (1966), îmbunătățesc tehnologia purificării reninei.

Cromatografierea pe DEAE — celuloză în gradient scăzînd de pH de la 5,2 la 4,7, 4,5 și respectiv 4,25 a permis lui Skeggs și colab.

Scanned with OKEN Scanner

(1967) să identifice 4 tipuri de renină în rinichiul de porc, cu greutate moleculară între 40 000 și 49 000. La pH neutru apare însă numai renina I, cu greutate moleculară și constantă Mihaelis apropiată celei descrise de Haas și colab. (1954). Dializa reninei I la pH 5 determină ca și tratamentul cu un acid slab, transformarea acesteia în renină II și într-o mai mică măsură în renină III și IV. Nu s-a putut stabili încă dacă aciditatea alterează molecula de renină sau realizează asocierea cu una din proteinele transportoare.

Purificarea reninei umane începută de Haas și colab. (1965) a fost continuată cu noi metode de Lubash și Peart (1966), care au obținut o fracție semipurificată, cu caracteristici fizico-chimice similare cu ale reninei de porc. Prin fracționare cu sulfat de amoniu și separare cromatografică pe DEAE-celuloză, CM-Sephadex și Sephadex G-200, urmată de electroforeză preparativă pe gel de poliacrilamidă, Lucas și colab. (1970) au izbutit să izoleze o singură bandă, cu activitate reninică între 5 și 13 unități Goldblatt per mg. proteină.

Greutatea moleculară a reninei astfel izolate este de 42 000, punctul izoelectric — 5,25, iar pH optim al reacției cu substratul homolog variază în jurul lui 5,5 (Waldhausl și colab., 1970).

Skeggs și colab. (1972) au precizat că și renina umană se prezintă sub mai multe forme. Extractul apos de rinichi uman tratat cu DEAE-celuloză, precipitat cu sulfat de amoniu și dializat în apă distilată conține de asemenea 4 fracții cu activitate reninică diferită față de substrat. Formele A și D manifestînd o activitate proteolitică mai intensă sînt considerate majore, iar formele B și C, minore (Skeggs și colab., 1974).

Tratarea cu EDTA a extractului purificat de rinichi uman propusă de Haas și colab. (1966) în vederea inhibării angiotensinazei, a dus la obținerea unei renine umane stabile de tip A cu activitate specifică medie de 0,02—0,15 unități/mg. proteină, ce rezistă timp de 14 luni la —20°C și pH — 6,8. Acest produs stabil a fost oferit OMS-ului pentru a fi distribuit ca standard internațional de renină umană.

Problema standardizării conținutului în renină a preparatelor renale provenite din diferite laboratoare, a fost ridicată anterior de Goldblatt și colab. (1943), care au introdus noțiunea de unitate cîine, definind-o drept cantitatea de renină capabilă să crească presiunea sanguină cu 30—35 mm Hg în 3 minute la cel puțin trei cîini neanesteziați. Această activitate exprimată în unități cîine pe gr. țesut proaspăt sau pe mg de azot, este frecvent numită și unitate Goldblatt. În plasma umană au fost identificate două fracții de renină biologic activă (Gordon și Sochin, 1977).

Scanned with OKEN Scanner

Realizarea unui produs înalt purificat de renină umană întîmpină dificultăți și din partea unei alte enzime proteolitice denumită pseudorenină, întrucît hidrolizează numai substratul reninic de porc, ducînd la formare de angiotensină I fără să afecteze alfa$_2$-globulina plasmatică umană, (Skeggs și colab., 1974). pH-ul optim al acestei enzime este însă ceva mai acid (4,5—5,0) decît în cazul reninei, iar greutatea moleculară a fracțiilor izolate variază între 43 000 și 158 000. Prezența sa a fost semnalată într-un mare număr de țesuturi animale inclusiv plasma sanghină, cele mai mari concentrații găsindu-se în glanda salivară, splină și timus. Sursa de substrat pentru activitatea hidrolitică a pseudoreninei umane este necunoscută deocamdată.

Datorită unor astfel de factori, care interferează cu proprietățile specifice reninei, nu s-a putut realiza încă izolarea ei sub formă înalt purificată și nici precizarea structurii sale chimice. Progrese remarcabile au înregistrat în schimb, cercetările histologice, histochimice, imunofluorescente și funcționale asupra prezenței și localizării reninei în scara animală pînă la nivel subcelular.

## FORMAȚIUNI SECRETOARE DE RENINĂ

Deși renina a fost identificată în numeroase țesuturi și organe, principala formațiune secretoare rămîne aparatul juxtaglomerular renal.

I. *APARATUL JUXTAGLOMERULAR* — În 1939, Goormaghtigh atrage atenția asupra faptului că renina se eliberează de la nivelul teritoriului vascular preglomerular. Dealtfel, încă din 1936, același autor sintetizase cunoștințele acumulate pînă atunci, propunînd asamblarea tuturor formațiunilor preglomerulare sub termenul de „aparat neuro-mioarterial juxtaglomerular (AJG)".

Cercetările mai noi de microscopie optică și electronică, ca dealtfel și cele histochimice, au completat descrierea inițială a AJG cu date morfologice deosebit de utile pentru înțelegerea rolului său fiziopatologic. Pe de altă parte, determinarea activității reninice de la nivelul unui singur AJG, separat de rinichi prin microdisecție, a adus dovezi suplimentare în favoarea elaborării reninei la acest nivel (Dahlheim și colab., 1970). În linii mari — aparatul juxtaglomerular este alcătuit din următoarele elemente constitutive : celulele granulare juxtaglomerulare, macula densa și lacis (Polkissen).

### a) *Celulele granulare juxtaglomerulare*

În 1925, Ruyter a descris la rinichiul de șoarece o diferențiere epitelioidă a celulelor din tunica medie a arteriolelor aferente, îna-



49628

Scanned with OKEN Scanner

intea pătrunderii lor în glomerul, avansînd ideea că acestea ar putea interveni în reglarea fluxului sanguin glomerular.

Aceste cercetări au fost confirmate apoi de Oberling (1927) prin studii pe rinichiul uman, de Okkels (1929) la broască, iar Goormaghtigh (1932) pune în evidență alături de celulele epitelioide caracteristice, existența unui grup de celule între arteriola aferentă și eferentă, dispuse în coloane, asemănătoare corpusculilor tactili din piele și pe care le-a numit din acest motiv, celule pseudomeissneriene.

Celulele epitelioide, glomice propriu-zise sau mioepiteliale ale lui Ruyter-Oberling sînt în număr de 5—6, înlocuiesc celulele musculare netede cele mai externe ale mediei arteriolei aferente, găsindu-se mai rar și la nivelul arteriolei eferente. Aceste celule au un nucleu mare, citoplasmă bogată în mitocondrii, reticulul endoplasmatic mult dilatat, ribozomi ce se multiplică, iar aparatul Golgi cu o dezvoltare deosebită. În rest, citoplasma este ocupată aproape în totalitate de granule și vezicule cu un conținut clar și omogen.

Pentru colorarea granulelor respective s-au utilizat o gamă variată de metode (Mc Manus, 1942, Hennebert, 1957), reținîndu-se metoda Bowie (1952) ca cea mai specifică.

Studiile intreprinse cu microscopul electronic au elucidat caracteristicile citologice ale celulelor granulare. În acest sens, s-a arătat că granulele apar relativ omogene, dense și osmiofile (Bohle, 1954 ; Dalton, 1951). Oberling și Hatt (1960) atrag atenția asupra faptului că granulele sînt înconjurate de o membrană, fapt confirmat ulterior de Latta și Maunsbach (1962), Boucher și Reale (1962).

Constituirea granulelor existente în celulele juxtaglomerulare s-ar realiza la nivelul aparatului Golgi (Barajas și Latta, 1965 ; Chandra și colab., 1965), formele lor primitive fiind identificate în cisternele acestui organit celular.

Dealtfel, Goormaghtigh semnalase încă din 1939 caracteristicile endocrine ale celulelor granulare juxtaglomerulare, descriind un ciclu glandular la nivelul rinichiului ischemic de iepure.

La rîndul lor, celulele juxtaglomerulare, pseudomeissneriene, afibrilare nu se caracterizează numai prin absența granulelor specifice. Cu ajutorul microscopului optic s-a precizat că acestea s-au diferențiat din celulele musculare tipice din peretele arteriolar, se găsesc în vecinătatea glomerulului și sînt cel mai evidente la nivelul lacisului, unde predomină dealtfel.

În 1960, Oberling și Hatt au studiat ultrastructura acestor celule la șobolan și au arătat că citoplasma lor este lipsită de membrane osmiofile, caracteristice celulelor granulare, dar că se pot evidenția cîteva mitocondrii, membrane Golgi și uneori mici corpusculi de citoplasmă densă. Autorii sus-citați identifică mănunchiuri fibri-

Scanned with OKEN Scanner

lare și corpusculi atașați la membrana celulară, probînd o dată în plus, asemănarea acestor celule cu musculatura netedă. Posedînd prelungiri citoplasmatice, ele formează o rețea complexă în hilul glomerulului.

La nivelul AJG au fost descrise complexe formate din interacțiunea colorantului cu picături, granule sau chiar formațiuni granulare neregulate. Semnificația acestor complexe este necunoscută, dar trebuie semnalată observația că numărul lor pare să crească cu vîrsta. Complexe lipofuscinlike de asemenea natură, au fost găsite chiar și în celulele granulare, în celulele mesangiale și în celulele musculaturii netede din pereții arteriolari ale altor țesuturi umane.

Legătura dintre celulele granulare și cele agranulare este relevată atît de similitudinea structurii fine, cît și de descrierea unor forme de celule intermediare și mixte.

În afara celulelor granulare și agranulare, peretele arteriolei aferente conține celule de musculatură netedă care se prezintă sub formă cuboidală pe secțiune transversală. Acest aspect se extinde adeseori pînă în hilul glomerulului cu deosebire la șobolan, la care peretele poate să se subție considerabil, devenind aproape ca peretele capilarului glomerular. Secțiuni ale unor astfel de arteriole aferente, în diferite planuri, fac dificilă diferențierea lor de arteriola eferentă. În pereții arteriolari, celulele tipice de musculatură netedă pot fi înlocuite de către celule cu granulații sau agranulare, care se continuă adesea cu masa celulară juxtaglomerulară.

Studiile de microscopie optică, în acord cu cele de electronomicroscopie, au stabilit o corelație intimă și constantă între tubul distal și arteriola aferentă (De Castro și De la Pena, 1952 ; Martuzzi, 1955).

La rîndul său, arteriola eferentă are un perete subțire care părăsește glomerulul și curînd se desface în capilare printre tubii uriniferi. Corpul celulelor endoteliate poate proemina în direcția fluxului sanguin. Relațiile dintre arteriola eferentă și tubul distal au fost mai puțin studiate ; în ultimii 10 ani s-a stabilit că între aceste două formațiuni se realizează legături intime și constante (Barajas și Latta, 1962—1963). Astfel de constatări descrise la șobolan, au fost evidențiate la maimuță și om (Barajas și colab. 1967). În plus granule Bowie-pozitive au fost observate și în peretele arteriolei eferente, fapt ce a determinat pe unii autori să admită că și aceasta ar face parte din AJG, alături de arteriola aferentă, macula densa și cuzinetul polar (lacis).

b) *Macula densa*

Pentru prima dată, Golgi în 1889 și apoi Peter în 1907 au remarcat o modificare în tubul distal, la locul unde acesta vine în contact

Scanned with OKEN Scanner

cu glomerulul și arteriolele sale. Ulterior, Zimmermann (1932) confirmă aceste raporturi intime între polul vascular al glomerulului și segmentul incipient al tubului distal, menționînd că la acest nivel, epiteliul tubular suferă anumite transformări, ce duc la constituirea unei formațiuni diferențiate pe care o numește macula densa.

Celulele respective au citoplasma clară și foarte redusă, așa încît nucleii apar la microscopul optic tasați și foarte apropiați. Mitocondriile sînt subțiri, mai scurte și dispuse în mod neregulat, iar aparatul Golgi este situat în sectorul bazal al celulei, sub nucleu. Microvilii apar mai dezvoltați, în timp ce citomembranele polului bazal foarte neregulate se anastomozează între ele, creînd un adevărat labirint bazal (Bakhle, 1968 ; Barajas, 1967 ; Fischer, 1966 ; Oberling și Hatt, 1960). Spațiile intercelulare sînt mai largi și mai profunde, pentru a oferi posibilitatea unui contact direct între urina tubulară și celulele lacisului.

Un alt caracter care diferențiază celulele maculei densa de restul epiteliului tubului distal este și faptul că acestea sînt mai înalte. Ele fac parte, alături de celulele juxtaglomerulare din grupul paraportal sau paravascular.

Barajas și Latta (1967) subliniază intimitatea raportului dintre celulele maculei densa și polul vascular, precizînd că membrana bazală a celulelor maculei este foarte subțire și creează astfel posibilitatea unei comunicări facile cu celulele granulare juxtaglomerulare. Se pare că polul bazal vine în contact și cu arteriola eferentă.

Există o considerabilă variabilitate a aspectului morfologic al maculei densa, în funcție de specie. În contrast cu celelalte celule tubulare, în celulele maculei densa, sistemul Golgi este situat bazal față de nucleu (Mc. Manus, 1943).

Tabloul histochimic al enzimelor din aceste celule a fost studiat mai ales în condiții experimentale (Hess și Gross, 1959 ; Hess și Pearse, 1959 ; Fischer, 1961). Din această categorie fac parte studiile microscop-electronice ale fosfatazei acide în corelație cu aspectul granulațiilor juxtaglomerulare (Lee și colab. 1965 ; Fischer, 1966). S-a evidențiat de asemenea că mitocondriile de la nivelul maculei densa sînt scurte și distribuite neregulat, contrar aranjării lor în palisade, în cea mai mare parte a tubului distal. În afara acestor particularități s-au descris unii corpusculi citoplasmatici de culoare mai închisă, iar la nivelul membranei bazale, rare îngroșări neregulate.

c) *Lacisul*

Între arteriola aferentă și eferentă, glomerul și macula densa se delimitează un spațiu care adăpostește o formațiune pe care Zimmermann (1932) a denumit-o „Polkissen". Această formațiune

Scanned with OKEN Scanner

este alcătuită din celule agranulare, nediferențiate, pseudomeissneriene (Goormaghtigh), fapt ce a determinat pe Oberling și Hatt (1960) să o numească „lacis".

Celulele lacisului se aseamănă cu celulele mesangiale existente în interstițiul glomerular. Nucleul lor este granular, prevăzut cu nucleol, iar citoplasma se răspîndește în interstițiile unei rețele formată din membrane fundametale. Între lacis și mesangiumul glomerular există o continuitate, care a fost sugerată de Zimmermann (1933) și stabilită prin studii microscop-electronice de către Oberling și Hatt (1962), Latta și Maunsbach (1962) și Barajas și Latta (1963).

Existența numeroaselor fibre argentafile la nivelul lacisului a determinat pe unii cercetători să-l considere mult timp ca un plex nervos. Studiile întreprinse cu ajutorul microscopului optic au evidențiat într-adevăr o bogată inervație a aparatului juxtaglomerular. Cercetările de microscopie electronică au relevat de asemenea prezența a numeroase fibre nervoase care ajung în zona respectivă, însoțind peretele arteriolelor pînă în intimitatea formațiunilor AJG (Barajas, 1964). La proximitatea celulelor musculare netede ale pereților arteriolari, fibrele nervoase capătă un aspect vezicular. Între aceste filete nervoase și membrana fibrei musculare netede, se pare că se interpun două membrane bazale separatoare : una dintre ele aparține peretelui arteriolar, iar cealaltă complexului axon-celulă Schwann. Se realizează astfel o legătură particulară între terminațiile nervoase și celulele peretelui arteriolar, analoagă joncțiunii mio-neurale din placa motorie (Rhodin, 1962 ; Anderson, 1959).

La maimuță s-au evidențiat atît vezicule cu un conținut clar cît și granule închise la culoare (Barajas 1964). Aceste vezicule par să facă parte din complexul axon-celulă Schwann dacă se ia în considerație concentrația veziculelor pe de o parte și densitatea citoplasmei pe de alta. La șobolan, elementele nervoase sînt mai puțin numeroase, iar delimitarea dintre cele două componente nu se poate trasa precis. Se pare că ambele arteriole (aferentă și eferentă) primesc fibre nervoase.

La rîndul lor, veziculele de la nivelul terminațiilor nervoase au dimensiuni în jurul a 450 A° și conțin o zonă centrală mai densă. Numeroase date experimentale obținute cu ajutorul microscopiei electronice, susțin natura adrenergică a acestora (Barajas, 1964, Hartroft, 1966 ; Simpson și colab. 1966 ; Rojo-Ortega, 1967). În același context se înscriu rezultatele publicate de Nilsson (1965) în urma utilizării metodelor fluorescente. Acesta precizează că terminațiile nervoase care se găsesc în peretele arteriolei aferente sînt adrenergice și că ele ajung chiar pînă la nivelul anselor capilare. Wager-

Scanned with OKEN Scanner

mark și colab. (1968), confirmă prin cercetări histochimice aceste date, subliniind prezența unor astfel de filete nervoase la nivelul celulelor juxtaglomerulare atît în grosimea maculei densa cît și a lacis-ului.

d) *Relații între componentele aparatului juxtaglomerular*

În vederea revelării relațiilor existente între diversele componente ale AJG, au fost folosite modele care se bazau pe cercetarea secțiunilor cu grosimea de 1—2 μ, practicate în serie și fixate cu osmiu. S-a precizat astfel, că ramul ascendent al ansei Henle, urcînd dinspre zona medulară vine în contact cu arteriola eferentă, hilul glomerulului și apoi cu arteriola aferentă pentru ca ulterior să se transforme în porțiunea contortă a tubului distal.

Studiile microscopelectronice au evidențiat că macula densa este separată la locul de contact cu peretele arteriolar de către o membrană bazală. De asemenea, s-au remarcat numeroase prelungiri ale celulelor maculare, care se extind către peretele arteriolar.

Atît lucrările clasice ale lui Zimmermann (1933), cît și studiile de microscopie electronică ale lui Oberling și Hatt (1960), Latta și Maunsbach (1962), Barajas și Latta (1963) au precizat că între Polkissen și pereții arteriolelor aferente și eferente există numeroase legături. Acestea se prezintă sub formă de fascicule fibrilare și corpusculi atașați, sugerînd în ambele cazuri relații cu celulele musculare netede.

În 1944, Goormaghtigh a găsit un număr apreciabil de celule granulare în regiunea mesangială a iepurelui, paralel cu constricția arterelor renale. Danihue și Boldosser (1963) au pus în evidență un mare număr de granule și în celulele mesangiale ale șobolanilor suprarenalectomizați. În zona mesangială a rinichilor ischemiați proveniți de la bolnavii cu hipertensiune renovasculară s-au găsit rare protogranule (Barajas și colab., 1967). Celulele mesangiale umane prezintă de asemenea caractere comune cu celulele juxtaglomerulare, reprezentate de complexele lipofuscin-like. În sfîrșit, celulele juxtaglomerulare pot fagocita bioxidul de thoriu (Thorotrast) injectat intravenos, însă într-o măsură mult mai mică decît celulele mesangiale (Latta și Maunsbach, 1962 ; Danihue și Boldosser, 1963).

Caracterul comun secretor al tuturor formațiunilor situate în hilul glomerular, dublat de multiplele interrelații morfochimice fundamentează conceptul actual despre AJG ca o structură complexă ale cărei elemente constitutive acționează în strînsă unitate funcțională.

Scanned with OKEN Scanner

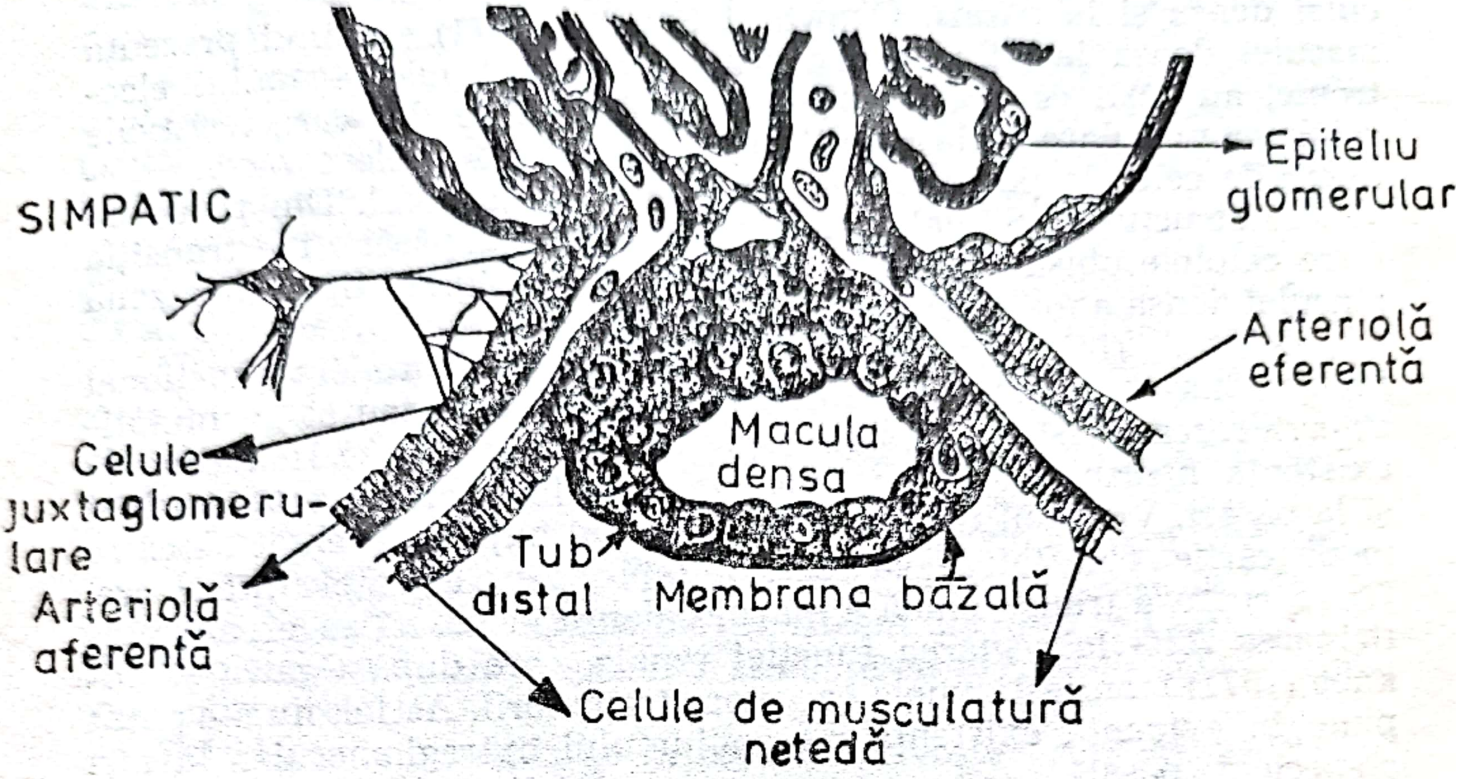



*Figura 1*
*Vedere de ansamblu a aparatului juxtaglomerular*

e) *Relații între aspectul morfologic și rolul AJG în cursul evoluției filogenetice.*

Din cele prezentate mai sus rezultă că aparatul juxtaglomerular al rinichiului de mamifer este alcătuit din patru componente și trei tipuri de celule (Barajas și Latta, 1967).

Cele patru componente erau reprezentate prin : arteriola aferentă și eferentă, macula densa și mesangiumul extraglomerular, iar cele trei tipuri de celule sînt : celulele granulare (epitelioide, mioepiteliale sau juxtaglomerulare) ; celulele mesangiale ale lacisului și celulele tubulare diferențiate din structura maculei densa.

Reprezentarea tuturor părților componente ale aparatului juxtaglomerular o găsim în primul rînd la rinichiul de mamifer. Cunoștințele actuale sînt dealtfel rezultatul observațiilor pe rinichiul uman, de maimuță, pisică, șobolan și șoarece.

Studiile efectuate la păsări au pus în evidență granule juxtaglomerulare în toate cazurile, localizate în arteriola aferentă preglomerulară (Sokabe și colab. 1969). Ca și la mamifere, tubul distal se apropie de polul vascular al glomerulului. Studiate cu microscopul optic, celulele epiteliale care vin în contact cu polul vascular par să difere de cele din restul tubului distal. Din aceste motive, cei mai mulți cercetători găsesc aceasta ca un fapt ce atestă existența ma-

culei densa și la păsări. Ogawa și Sokabe (1971) studiind prezența maculei densa la găina domestică cu ajutorul microscopului electronic, au găsit că aceste celule posedă o parte din caracteristicile celulelor maculare de la mamifere, deși prezintă unele caractere distincte de celulele porțiunii adiacente a tubului distal. Din punct de vedere structural, celulele maculei densa de la păsări, fac tranziția între celulele obișnuite ale tubului distal și celulele tipice din zona maculei densa a mamiferelor.

Dealtfel, rinichii păsărilor sînt din punct de vedere funcțional intermediari între cei ai mamiferelor și reptilelor sau ai anamnioticelor. Prezența sistemului port și a unei primitive anse Henle indică existența mecanismului de concentrare prin contracurent a urinei și la păsări. Volumul urinei finale este mai puțin influențat de către modificările cantitative la păsări față de vertebratele inferioare.

Structura tranzițională a maculei densa la păsări sugerează participarea AJG la reglarea funcției renale, care după Ogawa și Sokabe (1971) manifestă unele caractere tranzitorii. Astfel, nu s-a putut pune în evidență existența mesangiumului extraglomerular la nici o specie de păsări.

La reptile s-au constatat de asemenea granulații specifice juxtaglomerulare în toate studiile întreprinse. Celulele juxtaglomerulare sînt prezente ca și la mamifere și păsări în peretele arteriolei aferente. Nu există însă macula densa și nici mesangium extraglomerular, iar tubul distal nu vine în contact cu polul vascular al glomerulului (fig. 2).

Și în cazul amfibienilor, granulațiile juxtaglomerulare sînt o prezență constantă în celulele mioepiteliale granulare din peretele arteriolei aferente. Deși unii cercetători au publicat observații în care pun în evidență atît existența maculei densa cît și contactul porțiunii inițiale a tubului distal cu polul vascular al glomerulului, totuși nu se regăsește constant structura microscop electronică a celulelor maculei densa, așa cum au prezentat-o Ogawa și Sokabe (1971) în rinichiul păsărilor domestice. Sînt încă necesare studii mai aprofundate pentru elucidarea aspectului respectiv.

Extrapolînd rezultatele obținute la reptile și pești cu schelet osos, în care macula densa nu este prezentă și nici tubul distal nu vine în contact cu polul vascular al glomerulului, s-a conchis că macula densa lipsește la amfibieni. Mai mult, nu s-a descris nici mesangium extraglomerular (fig. 2).

La teleosteeni, granulele juxtaglomerulare sînt prezente în cele mai multe cazuri, și chiar la specii cu rinichi aglomerulari. Granule Bowie-pozitive s-au găsit în peretele vascular, prevăzut cu celule

granulare denumite celule juxtaglomerulare în ciuda lipsei glomerulilor.

De remarcat este faptul că celulele juxtaglomerulare sînt prezente atît în pereții arteriolei aferente cît și în ramuri arteriale care nu irigă un singur glomerul. Distribuția celulelor juxtaglomerulare în rinichii aglomerulari este diferită. După Ogawa și colab. (1972) se pot distinge trei forme de repartiție, deși nu s-a observat nici macula densa și nici mesangium extraglomerular. La rîndul său, tubul distal nu vine în contact cu polul vascular al glomerulului.

Corpusculii lui Stanius (CS) conțin granule de renină, ce pot fi colorate prin metoda Bowie. Totuși acești corpusculi se colorează mult mai specific cu fucsinaldehidă. Caracteristicile de colorare ale CS și ale granulelor juxtaglomerulare sînt diferite.

La peștii ososi primitivi granulele juxtaglomerulare sînt mult mai rar întîlnite, ele fiind evidențiate doar la două specii de Lepidosirenide (Dipnoi) și la o specie de Holosteeni, în timp ce renina a fost găsită în rinichii tuturor speciilor studiate cu excepția uneia — Acipencer brevirostris.

Există unele discordanțe în ceea ce privește prezența reninei și colorabilitatea granulelor juxtaglomerulare. După Nishimura și colab. (1973), SRA al peștilor primtivi diferă din punct de vedere a histochimiei granulelor juxtaglomerulare de cel al vertebratelor superioare sau renina nu s-ar acumula în granule secretoare.

La peștii cartilaginoși se remarcă două aspecte : pe de o parte la Hydrolagus collici (Holocefalian) s-a demonstrat prezența granulelor juxtaglomerulare în endoteliul arteriolelor în timp ce tubul distal nu contactează cu polul vascular, iar macula densa și mesangium extraglomerular lipsesc (Nishimura și colab., 1973).

Cel de al doilea fapt constatat este lipsa granulelor juxtaglomerulare la Elasmobranchiale. Cu toate că tubul distal vine în contact cu polul vascular al glomerulului, nu apar ca formațiuni diferențiate nici macula densa nici mesangium extraglomerular. Deci și la această din urmă clasă lipsește aparatul juxtaglomerular.

În sfîrșit, la cyclostome sînt absente și granulele juxtaglomerulare, iar structura rinichilor este mult diferită de aceea a vertebratelor (fig. 2).

f) *Evidențierea reninei în scara filogenetică*

Existența unei specificități de specie a reacției renină-angiotensină (Braun-Menendez și colab., 1946 ; Oliver și Gross, 1966 ; Nishimura și colab., 1970) a ridicat problema dacă este vorba doar de diferențe cantitative în ceea ce privește afinitatea dintre renină și angiotensinogen sau ar fi o chestiune de specificitate absolut calitativă (Schaffenburg și colab. 1960 ; Arakawa și colab., 1965 ; Sen și

Scanned with OKEN Scanner

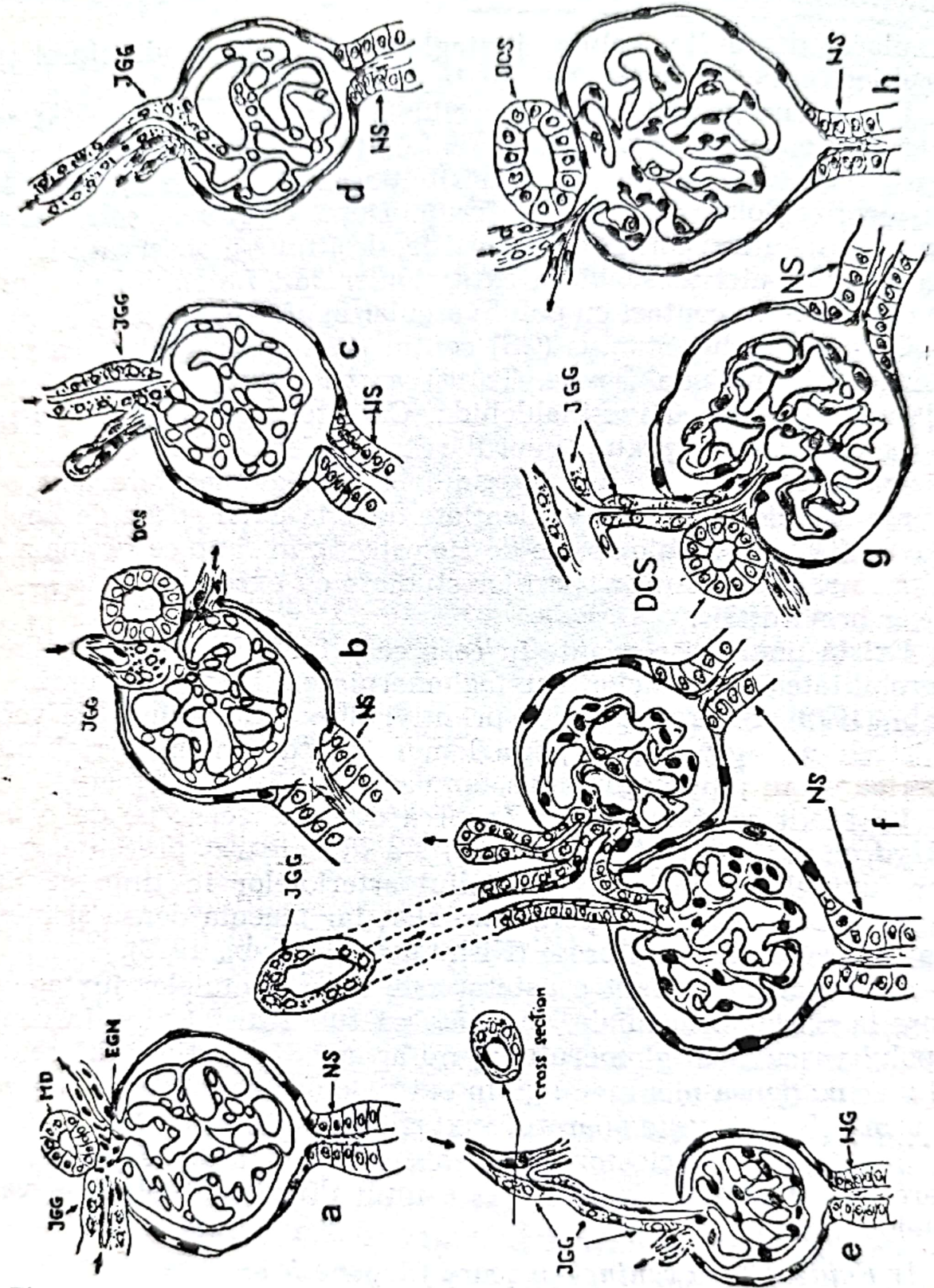



*Figura 2 — Evoluția filogenetică a aparatului juxtaglomerular.*
*a* — AJG la mamifere (Rattus norvegicus var. albinus), *b* — AJG la păsări (Gallus gallus var. domesticus), *c* — AJG la reptile (Elaphe quadrivirgata), *d* — AJG la amphibieni (Rana cateisbeiana), *e* — AJG la teleosteeni (Carassius auratus), *f* — AJG la peștii osoși (Protoperus aethiopicus), *g* — AJG la peștii cartilaginoși (Hydrolagus collilei), *h* — AJG la elasmobrancheate (Dasyatis akajei).

Scanned with OKEN Scanner

*Tabel 2*

**Aparatul juxtaglomerular la păsări**

| Specia | CJG Celule juxta-glomer | M.D. macu-la densa | M.R.G mesan-giu extra-glome-rular | TD-N | Metodă | Autor |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Pui | − | + | − | − | HE | Edwars (1940) |
| Porumbel | − | + | − | − | HE | Edwards (1940) |
| Pasăre | + | − | | | AA, HE HE-AA | Mc Kelvay (1963) Berger (1966) |
| Columba livia aberratio domestica | + | + | − | + | HE, FeH | Smith (1966) |
| Porumbel | + | − | − | − | Bowie | Smith (1966) |
| Pui | + | − | − | − | Bowie | Sutherland (1966) |
| Rață de Pekin | + | + | − | + | Bowie | Sutherland (1966) |
| Branta canadensis (gisca canadiană) | + | + | − | + | Bowie | Sutherland (1966) |
| Anas platyrhynches (mallard) | + | + | − | + | Bowie | Miller (1967) |
| Porumbel | + | + | − | − | Bowie,Pas FeH | Sokabe și colab. (1969) Ogawa |
| Gallus gallus var. domesticus | + | + | − | + | Bowie, HE ME | și Sokabe (1971) |
| Coturnix coturnix | + | + | − | + | Bowie, HE | Sokabe și colab. (1969) Ogawa |
| Columba aenas | − | + | − | + | HE, PA-Ag.M. | și Sokabe 1971. |
| Păsări (125 specii) | | + | | + | B | Capelli și col. 1970 |
| Gallus domesticus | + | + | − | − | Bowie | Johnson și Hugaos (1970) Taylor și colab. (1970) |

AA = albastru alcian; ME — microscop electronic; HE = hematoxilin oezină; PAS — periodic acid — Schiff; HF = hematoxilină ferică; PA-Ag-H — perriiodat de argint metenamină .

*Tabel 3*

**Aparatul juxtaglomerular la reptile**

| Specia | CJG | MD | MEG | TD-PV | Metodă | Autor |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Şarpe | — | — | — | — | HE | Edwarss (1940 |
| Şopîrlă | — | — | — | — | HE | Edwards (1940) |
| Reptilă | + | — | — | — | | Mc Kelvey (1963) |
| Malaclemys | + | — | — | — | | Raby şi Donsnik (1965) |
| Chrusemya picta | + | — | | | Bowie | Sutherland (1966) |
| Clemmys japonica | + | — | — | — | Bowie, HE | Sokabe şi colab. (1969) |
| Agkistrodon blomhoffii | + | — | — | — | Bowie, HE | Sokabe şi colab. (1969) |
| Natrix tigrina tigrina | + | — | — | — | Bowie, HE | Sokabe şi colab. (1969). |

*Tabel 4*

**Aparatul juxtaglomerular la amfibieni**

| Specia | CJG | MD | MEG | TB-PN | Metodă | Autor |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Broască | + | + | — | + | HE | Edwards (1960) |
| Amfibieni | + | — | — | — | | Mc Kelvey (1963). |
| Rana catesbiana | + | — | — | + | Bowie | Sutherland (1966) |
| Rana pipiens | + | + | — | + | Bowie | Sutherland (1966) |
| Rana catesbiana | + | — | — | — | Bowie, MF | Hartroft (1966) |
| Bufo bufo | + | | | | Ag | Van Dougen şi von der Heijden (1967) |
| Bufo vulgaris | + | — | — | — | Bowie, HE | Sokabe şi col. (1969) |
| Rana japonica | + | — | — | — | Bowie, HE | Sokabe şi col. (1969) |
| Triturus cristatus | + | — | — | — | ME | Bellocci şi col. (1971) |
| Bufo bufo | + | + | — | + | Ag, ME | Lamers şi van Dongen (1972) |

Scanned with OKEN Scanner

*Tabel 5*

**Aparatul juxtaglomerular la teleosteeni**

| Ordinul | CJG | MD | MEG | TDPV | Metodă | Autori |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Pește de mare | − | − | − | − | HE | Edwards (1940) |
| Pește de mare | + | − | − | | | Mc Kelvey (1963) |
| **Batrachoidide** | | | | | | Kaley și colab. (1963) |
| Popsanus tau | − | − | − | − | | Pasoguri și colab. (1972) |
| Opanus tau | + | − | − | − | Bowie, HE | Kaley și colab. (1963) |
| **Cyprinide** | | | | | | |
| Carassius | − | − | − | − | | Mizogami și colab. (1968) |
| Carassius auratus | + | − | − | − | Bowie, HE | Oguri și Sokabe (1968) |
| Ameeurus | + | − | − | − | | Kaley și colab. (1965) |
| Leuriscus rutilus | + | − | − | − | EM | Meyer și colab. (1967) |
| Cuprins carpio | + | − | − | − | Bowie | Capreol și Sutherland (1968) |
| Parasilurus ositus | + | − | − | − | Bowie, HE | Sokabe și colab. (1969) |
| Palteobagrus nudiceps | + | − | − | − | Bowie, HE | Sokabe și colab. (1969) |
| Plotosus auguillaris | + | − | − | − | „ | Sokabe și colab. (1969) |
| **Pleuronectide** | | | | | | |
| Paralichtys | + | − | − | − | Bowie, PAS AF | Kaley și colab. (1963) Krishnoimurthy și Bern (1969) |
| Citharichthus sordidus | + | − | | | | |

**Aparatul juxtaglomerular la teleosteeni (continuare)**

| Ordinul sau specia | CGJ | MD | MEG | TDVP | Metodă | Autori |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Eopsetta jordani | + | — | — | | Bowie AASAF | Krishnoimurthy și Bern (1969) |
| Platichttrus stellatut | + | — | — | | | Kruhioimurthy și Bern (1969) |
| **Clupeide** | | | | | | |
| Argentina silus | + | — | — | — | PAS-AA, Ag | Bohle și Walving (1964); Meyer și colab. (1966) |
| Oncorhynchus keta | + | — | — | — | Bowie | Oguri și Sokabe (1968) |
| Oncorhynchus risutch | — | — | — | — | Bowie, PAS, A | Krishnamur și Bern (1969) |
| Oncorhynchus nerka | — | — | — | — | „ | Krishnamurthy și Bern (1969) |
| **Gasterosteide** | | | | | | |
| Gasterosteus aculeatus | + | — | — | — | PAS-AA, Ag | Bohle și Walving (1964) |
| Pygosteus pungituis | + | — | — | — | „ | Bohle și Walving (1964) |
| Gasterosteus oculeatus | + | — | — | — | Bowie, HE | Sokabe și colab. (1969) |
| **Percide** | | | | | | |
| Centropristes | + | — | — | — | | Connel și Kaley (1964) |
| Tautoga onitis | + | — | — | — | | Kaley și Donshik (1965) |
| Mugil labrosus | + | — | — | — | PAS, AT, AA | Olivereau și Lemoine (1968) |
| Epinephelus akaara | + | — | — | — | Bowie, HE | Sokabe și colab. (1969) |
| Epinephelus moara | + | — | — | — | „ | Sokabe și colab. (1969) |
| **Cothide** | | | | | | |
| Cottus scorpius | + | — | — | — | PAS-AA, Ag | Bohle și Walvig (1964) |
| Cottus bubalis | + | — | — | — | „ | Bohle și Walvig (1964) |
| Sebastes inernis | + | — | — | — | Bowie, HE | Sokabe și colab. (1969) |
| Sebasticus marmoratus | + | — | — | — | „ | Sokabe și colab. (1969) |
| **Galide** | | | | | | |
| Gadus morrhna | + | — | — | — | PAS-AA, Ag | Bohle și Walvig (1964 |
| Gadus minutus | + | — | — | — | PAS-AA, Ag | Bohle și Walvig (1964) |
| Urophycis | + | — | — | — | Bowie | Caperol și Sutherland (1968) |

Scanned with OKEN Scanner

**Aparatul juxtaglomerular la teleosteeni (continuare)**

| Ordinul sau specia | CJG | MD | MEG | TDPV | Metodă | Autori |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Syngnathide** | | | | | | Bohle și Walvig (1964) |
| Syngnathus typhle | + | — | — | — | PAS-AA, Ag | Bohle și Walvig (1964) |
| Entelurus a aequorens | + | — | — | — | PAS-AA, Ag | |
| **Anguillide** | | | | | | |
| Anguilla japonica | + | — | — | — | Bowie, He | Sokabe și colab. (1968) |
| Anguil la anguilla | + | | | | PAS, AF, AA, MP | Olisereau și Lemoine (1968) |
| Anago Anago | + | — | — | — | Bowie, HE | Sokabe și colab. (1969) |
| **Tetraodontide** | | | | | | |
| Navodon motestus | + | — | — | — | Bowie, HE | Oguri și Sokabe 1968 |
| Ostracion tuberculatus | + | — | — | — | Bowie, HE | Sokabe și colab. (1969 |
| **Cyprinodontide** | | | | — | | |
| Oryzias latifes | + | — | — | | Bowie, HE | Bohle și Walvig (1964) |
| **Lophiide** | | | | | | |
| Lophidus piscatorius | + | — | — | — | PAS-AA, Ag | Oguri și colab. (1972) |
| Phrynelax nox | + | — | — | | Bowie, PAS,HE | Oguri și colab. (1972) |
| Phrynelax tridens | + | — | — | — | Bowie, PAS, HE | |
| Histrio histrio | + | — | — | — | Bowie, PAS, HE | |

Scanned with OKEN Scanner

colab. 1971). Pentru a elucida specificitatea de specie, din punct de vedere cantitativ, s-a tentat determinarea constantei Michaelis ($K_m$) în combinații heteroloage de renină și angiotensinogen. În lipsa unor date convingătoare asupra valorilor $K_m$, problema a fost rezolvată utilizîndu-se așa-numitele metode indirecte de incubare a extractelor tisulare cu angiotensinogen homolog preparat in vitro.

În cazul mamiferelor, s-a constatat că renina apare încă din timpul dezvoltării embrionare la om, babuin, maimuță, bou, cal, porc, oaie, cîine, pisică, iepure, cobai, șobolan și șoarece (Braun-Menéndez și colab. 1946 ; Schaffenburg și colab. 1960 ; Oliver și Gross, 1966 ; Smeby și Bumpus 1968 ; Nolly și Fasciolo, 1972). Ea este prezentă în mezonefrosul și metanefrosul fetusului de porc (Kaplan și Friedman 1942), în rinichiul fetal de cîine (Hodari, 1968) și șobolan cu trei zile înaintea nașterii (Tsuda și colab., 1971), ca și în fetusul de oaie (Trimper și Lumbers, 1972). Așa după cum vom vedea ulterior, renina a fost evidențiată și în alte organe fetale decît rinichiul : placentă, uter, glanda submaxilară, creier și altele.

La păsări, reptile și amfibieni, renina este prezentă doar la nivelul rinichilor.

Studiile întreprinse la teleosteeni au indicat prezența reninei atît în rinichii glomerulari cît și aglomerulari. Mai mult, s-a găsit renină și în corpusculii Stannius, precizîndu-se că activitatea reninică pe gram de țesut a acestora este comparabilă cu aceea din rinichiul de Cyprinus carpio, Carrassius auratus, etc.

Așa cum s-a arătat mai sus, renina este prezentă și la peștii osoși primitivi cu excepția speciei Acipencer Brevirostris care prezintă o activitate presoare parțial satisfăcătoare pentru criteriile de prezență a reninei (Nishimura și colab. 1973).

La peștii cartilaginoși, prezența reninei este îndoielnică. Luînd în considerație criteriile pentru stabilirea prezenței reninei, rezultatele sînt variabile și uneori numai parțial satisfăcătoare (Nishimura și colab. 1973). În acest context, autorii respectivi conchid că la Hydrolagus colliei pare să existe un SRA care nu este însă identic cu acel întîlnit la vertebratele superioare. La elasmobranchiale, renina este absentă la rinichi, dar rămîne posibilitatea prezenței unui SRA analog, a cărei substanță activă este structural diferită de angiotensină cunoscută, întrucît ea nu are acțiune presoare la șobolan, animal utilizat curent pentru dozare (Nishimura și colab., 1970).

În sfîrșit, la Cyclostome, renina lipsește cu desăvîrșire (Nishimura și colab., 1970).

g) *Evoluția ontogenetică a aparatului juxtaglomerular*

Ipoteza existenței reninei sub formă de granule de rezervă și de material agranular a condus pe Bruhl și colab. (1974) la un stu-

Scanned with OKEN Scanner

diu privind dezvoltarea ontogenetică a AJG la șobolan, în vederea precizării momentului de apariție a granulelor specifice și deci a secreției de renină propriu-zise.

De fapt, Cain și Kraus publicaseră în 1971 date care arătau că aparatul juxtaglomerular se formează mai întîi în zona juxtamedulară și apoi în cortexul renal propriu-zis.

În linii generale, ontogenia AJG trece prin următoarele etape : către ziua a 18-a de viață intrauterină, vasele aferente prezintă un strat periendotelial de celule epitelioide nediferențiate care este separat printr-o membrană bazală de endoteliul vascular. Din primele stadii de dezvoltare, citoplasma acestor celule epitelioide conține toate organitele care sînt caracteristice celulelor secretorii. Vasele aferente primitive conțin un endoteliu bogat reprezentat, cu legături intercelulare bine dezvoltate. Celulele periendoteliale conțin doar ocazional granule secretorii ; ceea ce le caracterizează însă atît pentru faza pre cît și perinatală, este bogăția în granule de glicogen de rezervă.

Aparatul juxtaglomerular caracteristic apare constant după a 20-a zi de gestație. Din acest moment, vasele aferente sînt acoperite de către un singur strat de celule epitelioide turtite. Granulele secretorii sînt caracterizate prin straturi complicat dispuse care conțin incluziuni veziculare, dense din punct de vedere electronic. Aparatul Golgi, la fel ca și reticulul endoplasmatic cu suprafață rugoasă, sînt clar diferențiate la acest nivel. La rîndul lor, celulele juxtaglomerulare conțin numeroase incluziuni lizozom-like.

Dezvoltarea aparatului juxtaglomerular urmează în paralel diferențierea epiteliului glomerular. Membrana glomerulară prezintă în acest stadiu un endoteliu fenestrat și podocite bine definite. În schimb granulele juxtaglomerulare se găsesc mai rar înaintea nașterii.

După naștere, organitele citoplasmatice din celulele epitelioide prezintă o dezvoltare mai avansată. Astfel, aparatul Golgi este mult proliferat, iar granulele secretorii apar sub diferite forme ce pot fi clasificate în următoarele trei tipuri :

— granule secretorii de formă sferică, cu diametru de 0,1 μ, avînd în interior o substanță omogenă dispuse în general în apropierea aparatului Golgi (tip I) ;

— granule secretorii polimorfe cu conținut omogen și dimensiuni de 0,4—0,6 μ (tip II) ;

— granule secretorii sferice, dar cu o structură internă polimorfă, conținînd porțiuni de straturi periodice matriceale, vezicule și incluzii dense electronooptic. Aceste granule sînt cele mai mari, avînd dimensiuni cuprinse între 0,6 și 1,2 μ (tip III).



Scanned with OKEN Scanner

După naştere, citoplasma celulelor juxtaglomerulare conţine cu totul ocazional, resturi de particule de glicogen şi fine filamente intracitoplasmatice, sugerînd că acestea se diferenţiază din celule de musculatură netedă. În schimb, aparatul Golgi şi reticulul endoplasmatic sînt bine reprezentate. În timpul primei zile după naştere în celulele epitelioide juxtaglomerulare numărul granulelor secretorii şi a incluziunilor lizozomiale creşte foarte repede.

Celulele epitelioide devin mai granulate, observîndu-se în general, granule de tipul I cu structura internă omogenă.

Între a patra şi a opta zi după naştere, toate treptele stadiale de dezvoltare din vasele aferente pot fi observate în cortexul renal cu o mai bună dezvoltare a formelor din regiunea juxtamedulară, în timp ce în zona subcapsulară se găsesc încă arteriole nediferenţiate.

Către ziua a opta postpartum majoritatea aparatelor juxtaglomerulare prezintă aşa-numitul „Polkissen" şi macula densa, iar celulele mioepiteliale preglomerulare conţin granulaţii.

În acest moment nu s-a ajuns la stadiul complet de dezvoltare întrucît, în aria subcapsulară se mai găsesc cîteva vase aferente primitive cu un strat de celule endoteliale dense. Celulele epitelioide conţin granule secretorii mici, o pronunţată ergastoplasmă şi aparat Golgi bine dezvoltat. Unii tubi proximali au încă epiteliu plat şi o slabă dezvoltare a marginii în perie. În timp ce unele granule din celulele juxtaglomerulare conţin o substanţă omogenă în interior, putînd fi clasificate de tipul II, altele au o structură internă stratificată. Granulele deşi au aspect polimorf, predomină formele sferice şi ovalare. În acest stadiu, toate granulele secretorii sînt înconjurate de o membrană ambiguă, care delimitează matricea internă omogenă. Tipul III de granule secretorii este rar întîlnit în acest stadiu.

Interesant de urmărit în paralel este studiul de morfologie ontogenetică a AJG, raportat la prezenţa reninei atît la mamă, cît şi la embrion (tabel nr. 6).

După cum se observă între ziua a 18-a şi a 20-a de viaţă intrauterină, activitatea reninei renale (ARR)/gr. scade datorită creşterii în greutate a rinichiului embrionar de aproximativ trei ori, în timp ce conţinutul în renină rămîne constant.

Merită a fi remarcat, de asemenea, conţinutul destul de ridicat în activitate renin-like a omogenatului total de fetus nefrectomizat, indicînd existenţa chiar din acest stadiu de dezvoltare al organismului şi a unor surse extrarenale de renină. Locul şi rolul reninei înainte şi după naştere a fost amplu studiat în ultimii ani de către Mott (1975).

Scanned with OKEN Scanner

### h). *Morfogeneza granulelor la nivelul celulelor juxtaglomerulare*

S-a arătat că celulele juxtaglomerulare conțin în citoplasmă granule de secreție cu aspect variabil de la o specie la alta, chiar în stare normală. La microscopul electronic, acestea apar relativ omogene, dense și osmiofile.

Caracteristicile citologice ale AJG, evidențiate de Hartroft și Newmark (1961) cu ajutorul microscopului electronic aduc noi dovezi în favoarea funcției sale endocrine, confirmînd datele prezentate cu mulți ani în urmă de Goormaghtigh (1936).

*Tabel 6*

**Activitatea reninei în funcție de dezvoltarea ontogenetică la șobolani (Brühl și colab. 1974)**

| | | Gestație | | naștere | Post partum | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | a 18-a zi | a 20-a zi | | 30-60 min | I-a zi | a II-a zi |
| Mama | rinichi<br>plasmă | 437 ng/g<br>34 ng/ml | 327 ng/g<br>152 mg/ml | | 457 ng/g<br>60 ug/ml | 626 ng/g<br>54 ng/ml | 449 ng/g<br>44 ng/ml |
| produs de concepție | omogenat renal<br>embrion<br><br>greutatea rinichiului<br>renina granulară % din totalul reninei<br>Greutatea animal | 143 ng/g<br>773 ng/2<br>2 rinichi<br><br>5,4 mg<br><br>%<br><br>1,82 g | 47 ng/g<br>749 ng/2<br>2 rinichi<br><br>16 mg<br><br>12,5 %<br><br>1,85 g | | 251 ng/g<br>10,7 ng/2<br>2 rinichi<br><br>37 mg<br><br>14,7<br><br>5,10 g | 222 ng/g<br>15,8 ng/2<br>2 rinichi<br><br>71 mg<br><br>46,9 %<br><br>5,10 g | 167 ng/g<br>18,9 ng/2<br>2 rinichi<br><br>110 mg<br><br>51,4 %<br><br>7,20 g |

Granulele prezente în citoplasmă sînt limitate de o membrană, pusă în evidență de Oberling și Hatt (1960) și confirmată doi ani mai tîrziu prin studiile întreprinse de Latta și Maunsbach (1962).

Se admite că hipergranulația și hiperplazia celulelor juxtaglomerulare sînt indici ai activității secretorii crescute (Bing și col., 1967), în timp ce degranularea corespunde unei stagnări a secreției. De fiecare dată cînd celulele juxtaglomerulare sînt în faza de hipersecreție, activitatea enzimelor donatoare de energie ale șuntului hexoză-fosfat, glucoză-6-fosfat dehidrogenazei, glicerol-1-fosfatdehidrogenazei, 6-fosfogluconic dehidrogenazei crește paralel cu cantitatea de re-

Scanned with OKEN Scanner

nină formată (Hess și Regoli, 1964). La microscopul electronic, hipergranularea celulelor epitelioide studiată inițial cu microscopul optic, se caracterizează prin dilatarea reticulului endoplasmatic, multiplicarea ribozomilor și creșterea numărului de granule.

Barajas și Latta (1963) sugerează că granulele din celulele juxtaglomerulare provin din protogranulele de la nivelul aparatului Golgi, fapt confirmat apoi la Chandra și colab. (1965).

Primele forme de protogranule au fost puse în evidență la nivelul cisternelor aparatului Golgi. Aspectul lor este cristalin și cu dimensiuni între 90—400 mμ (Barajas și Latta, 1967). Similitudinea dintre densitatea electronică și granularitatea materialului din cisternele reticulului endoplasmatic pe de o parte și a granulelor din AJG pe de altă parte sugerează după Skelton și Chandra (1967) că substanța renală presoare este sintetizată la nivel reticular sau de către unele elemente ale reticulului. În acord cu rezultatele obținute pe celulele acinilor pancreatici (Palade 1962), celulele principale ale mucoasei gastrice (Ito și colab. 1963), celulele parenchimului hepatic (Chandra 1963) sau ale glandei tiroide (Wissig 1963), la nivelul cărora s-a descris un ciclu al sintezei și stocării materialului secretat, renina ar putea fi sintetizată la nivelul suprafeței rugoase a reticulului endoplasmatic și transportată prin aceste canale membranoase la nivelul aparatului Golgi, unde granulele ar putea fi formate prin dilatare, înmugurire și aglomerare sub formă de vezicule.

Granulele mature par să se formeze prin coalescența sacilor membranoși a mai multor protogranule, păstrînd structura cristalină în acest conglomerat. Totuși, forma matură a granulelor se prezintă cu aspect amorf. O altă modalitate de formare a granulelor mature pare a avea la bază creșterea în mărime a unei singure protogranule. În general, granulele umane și de maimuță au o densitate mai mare decît acelea de șobolan și sînt dispersate în citoplasmă. De asemenea, forma protogranulelor la primele două specii este poligonală, în timp ce la șobolan, predomină forma ovoidală. Localizarea subcelulară a reninei, determinată prin centrifugare diferențială, ar fi după Ogino și colab. (1967), Nustad și Rubin (1970), lizozomială.

Cît privește compoziția lor chimică, studiile histochimice (Gomba și colab. 1963 ; Mariatzi și Neuci, 1966) au evidențiat că granulele prezente în celulele AJG conțin proteine, lipide și glucide, și mai ales glico și mucoproteine.

În studiile lor asupra morfologiei AJG, Biava și colab. (1965, 1966) atrag atenția și asupra granulelor nespecifice, lipofuscin-like din celulele acestei formațiuni. Granulele respective prezintă interes nu numai pentru că apar drept componente citoplasmatice normale în celulele juxtaglomerulare, ci și pentru distribuția largă în celu-

Scanned with OKEN Scanner

lele musculare netede din vasele renale, dublată de creșterea importantă în anumite stări patologice. Aceste granule reprezintă dealtfel o sursă potențială de confuzie cu granulele secretorii specifice, care în AJG din rinichiul uman normal sînt prezente într-un număr redus de celule, fiind dificil de pus în evidență cu microscopul optic.

Metodele care au dat satisfacție deosebită, în studiul granulelor nespecifice cu microscopul optic, au folosit tratarea secțiunilor parafinate cu periiodat acid de argint — metenamina (PAAM) și performiat acid de aldehidă fucsinică (PFAF).

Pentru studiile de microscopie electronică, țesutul a fost fixat cu soluție 1% de tetraoxid de osmiu tamponată și tăiată în Epon 812 (Luft, 1961). Granulele nespecifice au aspectul unor corpi citoplasmatici polimorfi cu mărime și formă variată. În cazul secțiunilor la parafină, se colorează în negru cu PAAM și în roșu închis cu PFAF. Secțiunile fixate în Epon, prezintă o coloratie închis cu albastru de toluidină, permițînd punerea lor în evidență în celulele juxtaglomerulare vasculare. Cele mai numeroase granule se găsesc în celulele juxtaglomerulare neepitelioide, în timp ce în celulele epitelioide pot chiar lipsi.

În evoluția acestor granule, Biava (1967) distinge patru stadii :

I. În forma lor cea mai simplă, presupusele granule sînt localizate la nivelul aparatului Golgi și apar sub forma unor corpusculi sferici cu diametrul între 50 și 400 mμ. Conținutul acestora este reprezentat de o matrice fin granulară cu densitate electronică moderată, înconjurată de o simplă membrană (fig. 4). În unele celule, acești corpusculi par să se acumuleze mai întîi în cisternele Golgi. La periferia aparatului Golgi, au fost observați corpusculi similari cu dimensiuni mai mari de 400 pînă la 600 mμ. La nivelul acestor corpusculi se profilează o membrană veziculară, asemănătoare veziculelor Golgi, prezente în citoplasma înconjurătoare. Aceste elemente veziculare se găsesc în diverse etape de involuție și s-a crezut că reprezintă vezicule Golgi la care s-au racolat corpusculi și care reprezintă veritabile capcane pentru aceștia. Materialul matricial din aceste elemente veziculare ar putea să se însumeze pentru creșterea volumului corpusculilor. La nivelul corpusculilor mai mari, matricea are tendința să devină mai compactă și să înceapă separarea, închizîndu-se printr-o membrană periferică.

II. În această nouă etapă, granulele nespecifice sînt reprezentate prin corpusculi sferoidali mai mari, prevăzuți cu o matrice ceva mai compactă și măsurînd aproximativ 800 mμ în diametru. Într-o etapă ulterioară, acestea sînt separate de membrana înconjurătoare printr-un spațiu transparent — electronic, de aproximativ 100 Å. Aspectul sferic al corpusculilor poate fi clar apreciat prin

examinarea consecutivă a unor secţiuni ultrasubţiri. Spaţiul electronic transparent periferic, apărea mai bine evidenţiat cînd corpusculii erau secţionaţi în plan ecuatorial. Profilele fragmentate ale membranelor veziculare au fost observate în mod obişnuit, înconjurînd matricea compactă. Aspectul structural al acestor corpusculi este de nedesluşit faţă de acela al simplilor lizozomi observaţi într-o largă varietate de tipuri de celule.

III. În stadiul trei, materialul matriceal a fost adesea mult mai osmiofil decît în stadiile precedente, fiind alcătuit din formaţiuni granulare cu diametrul de pînă la 120Å. Aceste granule au tendinţa să se prezinte mai puţin compact. Împreună cu osmiofilia şi fragmentarea matricei, caracteristică pentru cei mai mulţi corpusculi, este acumularea progresivă de lipide sub forma picăturilor de grăsime şi de inclusiuni cristaline intens osmiofile (10, 11). Mai întîi apar picăturile de grăsime, pentru ca ulterior să se pună în evidenţă incluzii mici cristaline, împrăştiate la întîmplare, în afara matricei, care — la rîndul său, este compusă din unităţi structurale aranjate în grilaje hexagonale. Se formează astfel corpusculi denşi cu dimensiuni din ce în ce mai mari şi caracterizaţi prin formă variabilă. Ei au o marcată osmiofilie şi un conţinut bogat în picături de grăsime şi cristaloizi. Aceşti corpusculi prezintă la periferie membrane înconjurătoare, puţin distincte şi frecvent localizate în citoplasma perinucleară, comprimînd sau identificîndu-se cu nucleii.

IV. În ultimul stadiu, corpusculii au densitate mare şi în mod particular, aceia din citoplasma perinucleară din apropierea aparatului Golgi, suferă modificări de involuţie, caracterizate în general, prin fragmentarea şi vacuolizarea matricei, la care se adaugă şi fragmentarea componentelor cristaline osmiofile.

În ultimă instanţă pot să apară vacuole perinucleare, care conţin cantităţi foarte reduse de material osmiofil sau chiar fără un astfel de material. Acest aspect sugerează că procesul de vacuolizare şi fragmentare duce la golirea şi destrămarea corpusculilor denşi.

Într-un număr redus de observaţii s-a descris ca etapă ulterioară, fuzionarea veziculelor Golgi cu membrana externă a corpusculilor denşi vacuolizaţi şi descărcarea aparentă a conţinutului lor în aceştia din urmă.

Pe baza celor mai sus prezentate, se poate reprezenta schematic, evoluţia stadială de formare şi maturare a granulelor specifice din celulele epiteliodie juxtaglomerulare pe de o parte şi morfogeneza granulelor nespecifice pe de altă parte (fig. 3).

— stadiul I — granule de formă romboidală, alungite cu ultrastructură ce sugerează cristale proteice sau coacervate. Loc de formare — aparatul lui Golgi ;

Scanned with OKEN Scanner

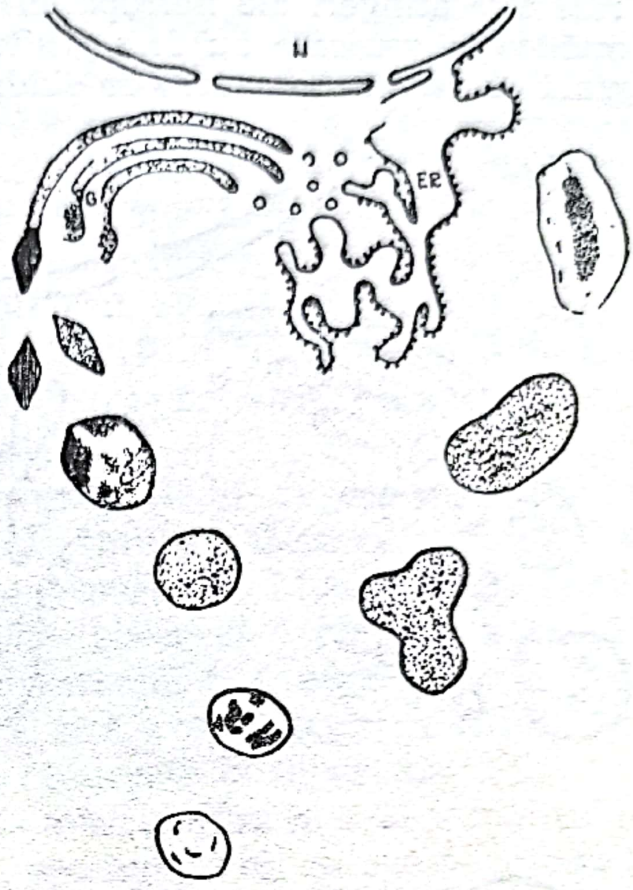



*Figura 3*
*Reprezentarea schematică a genezei și evoluției morfologice a granulelor secretorii specifice în celulele epitelioide juxtaglomerulare umane.*

— stadiul II — fuzionarea granulelor romboidale ;
— stadiul III — granulele capătă formă sferică sau cilindrică, conținutul lor nu este osmiofil și nu există o zonă transparent electronică între el și membrana înconjurătoare ;
— stadiul IV — aspect de saci membranoși.

i) *Variabilitatea granulelor nespecifice în diferite stări fiziologice și patologice.*

În 1965, Biava și West au precizat că la subiecții normali, granulele nespecifice cresc moderat ca număr și dimensiuni pe măsură ce subiectul înaintează în vîrstă. Astfel, granulațiile mici din stadiul doi sau înaintea stadiului trei se găsesc în mod predominant la copii și adultul tînăr, în timp ce granulele mari din etapele finale ale stadiului trei, care conțin incluziuni cristaline sînt caracteristice subiecților în vîrstă. La subiecții normotensivi, cele mai pronunțate modificări au fost asociate cu diabetul zaharat și constau în mod predominent dintr-o marcată mărire și o ușoară creștere a numărului de granule nespecifice. Deoarece granulele normale nu depășesc 20 μ în diametru, ele trec frecvent peste 40 μ sau mai mult la acești pacienți. Modificările par să survină de timpuriu, deoarece ele au fost găsite la diabetici în primele stadii, în care nu se observă îngroșări ale membranei bazale glomerulare sau tubulare și

nici alte atingeri ale nefropatiei diabetice. Modificări similare, dar mai puțin marcate au fost găsite și la copii cu hiperlipemie, asociată cu fenomene severe de sindrom nefrotic idiopatic.

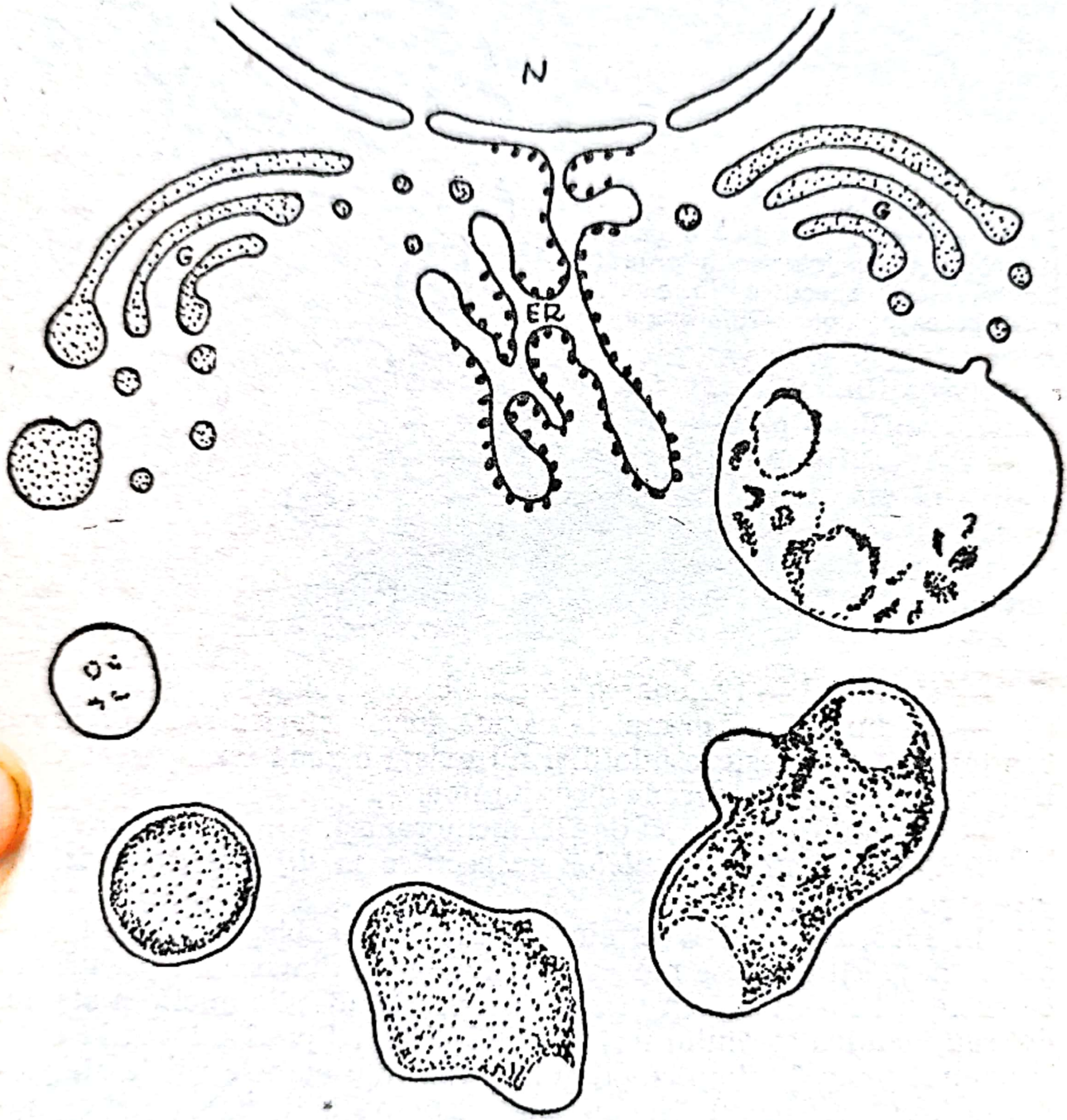



*Figura 4*

*Reprezentarea schematică a genezei și evoluției morfologice a granulelor nespecifice în celule vasculare renale și juxtaglomerulare.*

— *formarea granulelor la nivelul aparatului Golgi (stadiul I);*
— *aspect structural caracteristic lizozomilor (stadiul II);*
— *acumulare de material osmiofilic și apariția aspectului de corpi denși și polimorfi (stadiul III);*
— *vacuolizare și fragmentarea conținutului (stadiul IV).*

Scanned with OKEN Scanner

La pacienții cu hipertensiune esențială benignă, cele mai caracteristice modificări constau într-o creștere marcată a numărului granulelor nespecifice. Această creștere este evidentă în mod particular în celulele juxtaglomerulare și afectează atît elementele epitelioide cît și cele neepitelioide. În celulele epitelioide la care — în mod normal, granulele nespecifice sînt în număr mic sau lipsesc, creșterea lor coincide cu scăderea numărului sau absența granulelor secretorii specifice. O altă constatare la pacienții hipertensivi a fost o mai mare incidență a vacuolizării și fragmentării caracteristice a granulelor nespecifice din stadiul patru.

Concomitent, granulele din primele stadii de dezvoltare și în mod particular, din stadiul întîi, sînt mult mai frecvente decît la normal. La pacienții într-un stadiu avansat de hipertensiune esențială sau hipertensiune secundară s-a observat o creștere a numărului granulelor mai ales a celor din stadiul trei, adesea asociată cu un grad variabil de atrofie celulară și fibroză interstițială. De asemenea, mai multe granule au fost observate la hipertensivi în spațiul interstițial, în afara celulelor de musculatură netedă sau al celulelor juxtaglomerulare. S-a făcut presupunerea că aceste granule interstițiale au fost expulzate de către celulele adiacente sau reprezintă componente citoplasmatice reziduale rămase din celulele care au suferit necroză și distrugere de cauză nedeterminată.

j) *Granule nespecifice în celulele tubului distal și macula densa*

Granule similare cu cele descrise în celulele juxtaglomerulare au fost identificate cu microscopul electronic și în celulele epiteliale tubulare. S-a demonstrat prezența în acest teritoriu de corpusculi polimorfi, denși, lizozom-like, manifestînd trăsături structurale și stadii de dezvoltare foarte asemănătoare cu granulele nespecifice din celulele juxtaglomerulare și musculare netede arteriolare. Totuși, acești corpusculi diferă față de cei observați în celulele juxtaglomerulare și anume : ei sînt mai degrabă omogeni decît sub formă de particule cristaline. Pe de altă parte, acești corpusculi citoplasmatici se aseamănă cu granulele specifice juxtaglomerulare observate în apropierea celulelor tubulare.

Din cele prezentate rezultă că celulele juxtaglomerulare umane conțin o varietate surprinzătoare de granule citoplasmatice. Polimorfismul structural al acestor granulații este legat de existența a cel puțin două tipuri de granule, precum și de schimbările morfologice survenite în cursul formării, dezvoltării și dezagregării lor.

Scanned with OKEN Scanner

Morfogeneza și ciclul de dezvoltare al granulelor nespecifice, descrise anterior, au fost anticipate de observațiile mai vechi ale lui Goormaghtigh și Handovsky (1938) asupra granulelor fucsinofile din arteriolele renale la cîine. Acești autori au semnalat prezența unor astfel de granule citoplasmatice în celulele musculare netede din media arteriolelor aferente dispuse de obicei în apropierea nucleului. Ei au descris chiar ciclul lor de viață de la apariție pînă la stadiile de vacuolizare și dezagregare, semnalînd printre altele că granulele cresc în număr, imediat după administrarea de calciferol, ca urmare a stimulării metabolismului celular.

Din punct de vedere ultrastructural, granulele nespecifice observate în celulele vasculare și juxtaglomerulare din rinichiul uman sînt în esență similare cu corpusculii denși care au fost observați în multe tipuri de celule și în mod particular, în celulele Kupffer din ficat și celulele nervoase în care se acumulează preferențial lipidele, pigmentul lipofucsinic și metale. Numeroase cercetări au pus în evidență că acești corpusculi ar conține enzime hidrolitice acide și în special fosfatază acidă, care se găsește în lizozomi (17, 21, 22, 27). Relațiile granulelor nespecifice juxtaglomerulare cu lizozomii au fost discutate și de Fischer (1966).

Natura lizozomială a granulelor și morfogeneza lor în aparatul Golgi ar fi conformă cu originea posibilă golgiană a lizozomilor (Novikoff ; 1963).

După unii cercetători (Barajas 1966 ; Chandra și colab. 1965), aparatul Golgi din celulele juxtaglomerulare ar fi responsabil de formarea atît a granulelor specifice cît și a celor nespecifice. Acest factor poate avea unele legături cu problema activității diferențiate a funcționalității celulelor juxtaglomerulare. Așa cum s-a arătat, uneori granulele nespecifice se găsesc în mod predominant în aparatul juxtaglomerular cu excepția celulelor epitelioide, în care predomină granulele specifice. Celulele care conțin ambele tipuri de granule, sugerează că ar putea fi vorba de apariția simultană a formelor inițiale a granulelor specifice și nespecifice la nivelul aparatului Golgi. Ar exista totuși, posibilitatea ca la un moment dat activitatea sintetică a celulelor juxtaglomerulare să fie orientată către formarea doar a unuia sau altuia din cele două tipuri de granule și că în celulele epitelioide cele mai înalt diferențiate, producția granulelor specifice ar fi inițiată pe seama unor granule nespecifice. În favoarea unei asemenea interpretări vin observațiile de la pacienții cu hipertensiune esențială, la care se observă o creștere a numărului și turnoverului intens al granulelor nespecifice. Acestea apar într-o incidență mai mare decît la normal, suprapunîndu-se cu o scădere sau absență a granulelor secretorii specifice. Totuși, nu se

Scanned with OKEN Scanner

exclude posibilitatea ca anumiți constituienți nespecifici celulari să poată fi distribuiți ambelor tipuri de granule. Astfel, fosfataza acidă, care la normal este concentrată în aparatul Golgi și care a fost evidențiată histochimic atît în granulele nespecifice cît și în cele specifice, ar fi incorporată în granule de alt tip cînd se detașează din cisternele Golgi. Incorporarea fosfatazei acide și a altor enzime hidrolitice lizozomiale în granule ar putea juca un rol în eventuala dezagregare sau dispersie, procese pe care dealtfel, le întîlnim la ambele tipuri de granule în timpul ultimelor stadii din ciclul lor morfologic.

l) *Aspecte histochimice și ultrastructurale ale aparatului juxtaglomerular în diferite condiții normale și patologice.*

Aspecte interesante au fost puse în evidență urmărindu-se modificările morfologice și histochimice ale AJG la animale de experiență în diferite circumstanțe, cum ar fi extirparea glandelor suprarenale, administrarea unor hormoni, modificarea compoziției chimice a mediului intern, sau hipertensiunea de origine renală.

În 1941, Danihue introduce conceptul de „indice granular celular" pentru analiza cantitativă a activității celulelor juxtaglomerulare. Acest indice reflectă indirect activitatea sistemului renină-angiotensină care crește sau descrește, paralel cu activitatea reninei plasmatice (Danihue, 1946—1949). Într-un studiu efectuat pe șobolan, Peter și colab. (1974) arată că celulele epitelioide din vasele aferente ale acestei specii apar intens granulate. Aceste granule au formă rotundă, sînt uniforme în ceea ce privește densitatea electronică și dimensiunile. Protogranulele sînt în număr mic iar aparatul Golgi, deși este prezent, nu indică nimic particular. În schimb se remarcă bogăția de cisterne a reticulului endoplasmatic și existența granulelor de glicogen în cantitate mare dispuse printre granulațiile specifice de renină. În secțiune, vasele aferente prezintă la nivelul musculaturii netede acele celule epitelioide granulare în jurul cărora se găsesc numeroase fibre nervoase amielinice. Analiza morfometrică cantitativă, evidențiază că aproximativ 32% din volumul total al celulelor epitelioide juxtaglomerulare este ocupat de granule.

Suprarenalectomia determină o proliferare marcată a AJG și o hipertrofie a celulelor epitelioide. În peretele vaselor aferente se găsesc aproape în exclusivitate celule granulare, fragmentate de fibre musculare netede. Mai mult, celulele granulare par suprapuse pe două sau trei șiruri, întinzîndu-se pe o lungime mult mai mare de-a lungul arteriolei aferente decît la animalele de control. În ceea ce privește macula densa, ea nu diferă de cea a animalelor martore.

Reticulul endoplasmatic rugos este mult hipertrofiat, cisternele apar mai dense și conțin mulți ribozomi. În anumite regiuni, reti-

Scanned with OKEN Scanner

culul endoplasmatic este organizat în straturi paralele. Comparativ cu lotul martor, aparatul Golgi la animalele suprarenalectomizate este mult dezvoltat, avînd componente veziculare, lamelare și granule strălucitoare.

Granulele secretorii din celulele epitelioide sînt în număr mai redus și ocupă doar jumătate din volumul observat în celulele de control. Ele sînt împrăștiate în toată celula și niciodată nu formează conglomerate, ci sînt mai mici, mai omogene și mult mai regulate decît acelea de la animalele martore. Particulele de glicogen sînt de asemenea în cantitate mult diminuată, iar în unele celule juxtaglomerulare lipsesc cu desăvîrșire. Un alt aspect remarcat este și prezența numeroaselor mitoze atît în celulele juxtaglomerulare cît și în fibrele de musculatură netedă.

Cercetările lui Peter și colab. (1974) confirmă parțial datele publicate anterior de Danihue (1947), Bohl și Tomsche (1953), Barajas și Latta (1963), Boucher și colab. (1967) care au observat o hipergranulare a celulelor juxtaglomerulare a animalelor suprarenalectomizate. La rîndul lor, Gross și Sulser (1957), Schaechtelin și colab. (1963) găsesc conținutul renal în renină crescut, dublat de creșterea ARP la subiecții cu insuficiență suprarenală acută. Ulterior, Tobian (1962) arată că hipergranularea celulelor epitelioide, reflectată de creșterea atît a indicelui de granulație al celulelor juxtaglomerulare cît și a conținutului în renină al rinichiului, reflectă activarea procesului de sinteză a acestuia. Peter (1974) subliniază că un astfel de fenomen nu a mai fost observat la vreun alt sistem secretor și că din contră, așa cum au precizat Kern și Kern (1969), insulele Langerhans ale pancreasului se degranulează cînd sînt stimulate.

Punctul de vedere al lui Dunihue (1946) și Bohle și Tomsche (1953) în ceea ce privește apariția hiperplaziei celulelor granulare epitelioide la animalele suprarenalectomizate, determină grupul condus de Peter (1974) să studieze, cu ajutorul microscopiei electronice, reacția aparatului juxtaglomerular după tratarea șobolanului normal cu dezoxicorticosteron-trimetilacetat (DOC-TMA) și administrarea, ca băutură, a unei soluții de NaCl 1%. În aceste condiții, celulele din apropierea polului vascular al glomerulului suferă o diminuare marcată atît ca număr cît și ca mărime, iar numărul granulațiilor apare mult redus. În același timp, reticulul endoplasmatic rugos, ribozomii și lizozomii scad considerabil.

O particularitate evidentă o reprezintă degranularea celulelor epitelioide care pot fi bine diferențiate de elementele musculare netede. Acestea din urmă predomină în structura vasului aferent și în unele regiuni la oarecare distanță de polul vascular, celulele

Scanned with OKEN Scanner

epitelioide lipsind cu desăvîrșire. Nu se descriu modificări la nivelul maculei densa iar celulele mesangiale conțin numeroase vezicule, incluziuni dense din punct de vedere electronic.

Reducerea numărului de granule în celulele epitelioide juxtaglomerulare (Hartroft și Hartroft, 1953) ; Pitcock și Hartroft, 1959 ; Tobian și colab. 1959 ; Danihue și Boldosser, 1965 ; Hatt 1963, 1967 ; Bernardis 1964 ; Peter și colab. 1974), după adiministrare de DOC, reprezintă principala cauză de scădere a conținutului renal în renină (Gross și Sulser 1956, Gross 1958). Pe de altă parte, prezența numeroaselor granule mari în podocite, în celulele mesangiale și zona capsulei Bowman din apropierea arteriolelor aferente și eferente, concomitentă scăderii conținutului renal în renină, sugerează posibilitatea ca aceste granule să nu aibă conținut reninic. Referitor la natura lor, s-au formulat mai multe supoziții în explicarea mecanismului de degranulare a celulelor juxtaglomerulare după administrarea de DOC. Acestea includ : 1) balanța pozitivă a sodiului și expansiunea spațiului extracelular ; 2) efectul direct al presiunii sanguine crescute asupra sintezei de renină (Tobian 1960, 1967) ; 3) efectul direct al mineralocorticoizilor asupra celulelor responsabile de sinteza reninei.

Este cunoscut faptul că deficitul de magneziu, se caracterizează la șobolan printr-o scădere a concentrației sodiului și o creștere a potasiului tisular (Ginn și colab., 1967). Din punct de vedere histochimic se observă o creștere semnificativă a indicelui de granularitate la nivelul celulelor juxtaglomerulare, în timp ce activitatea glucozo-6-fosfatdehidrogenazei de la nivelul maculei densa nu suferă modificări semnificative.

Dealtfel, studiul electronomicroscopic la animalele în deficit de magneziu pune în evidență în peretele arteriolei aferente din vecinătatea glomerulului mai ales, celule epitelioide bine reprezentate în timp ce fibrele musculare devin extrem de rare. Fiecare celulă epitelioidă este înconjurată de o membrană bazală, așa cum se observă la fibrele musculare netede.

Celulele epitelioide localizate în apropierea endoteliului sînt burate intens cu granule, în timp ce în celulele de la periferie numărul acestora este mult mai scăzut, iar spațiul începe să fie ocupat de către reticulul endoplasmatic rugos, ce conține un material floconos cu densitate electronică scăzută. Aceste celule conțin cele două tipuri de granule. În general, granulele specifice sînt mult mai abundente, au formă sferică sau ovală, poliedrică sau neregulată și o variabilitate însemnată a densității structurii lor interne. În timp ce unele sînt dense, altele apar floconoase avînd o densitate asemă-

Scanned with OKEN Scanner

nătoare reticulului endoplasmatic. La rîndul lor, granulele nespecifice, diferă de precedentele prin faptul că sînt rare, iar conținutul lor este heterogen și osmiofil. Mitocondriile lipsesc destul de frecvent în ariile bogate în granule, fiind în mod obișnuit asociate cu reticulul endoplasmatic rugos. În schimb ribozomii sînt numeroși mai ales în reticulul endoplasmatic, deși pot fi întîlniți sub formă dispersată în citoplasmă. Corpusculi atașați și miofilamente caracteristice fibrelor musculare netede se găsesc rar în celulele epitelioide ale șobolanilor în carență de magneziu față de lotul martor, unde acestea sînt mult mai numeroase. Microvilii celulelor ce constituie macula densa sînt din contra, mult mai abundenți și se găsesc dispuși pe toată suprafața apicală. În unele celule, apar zone focale de rarefiere a hialoplasmei și picături de grăsime, iar procesele interdigitale bazale diminuă ca număr.

Interpretarea leziunilor vasculare renale în cazul hipertensiunii arteriale este în general dificilă. Se pune problema dacă ele reprezintă cauza bolii respective, sau din contră, au apărut ca una din complicațiile secundare ale acesteia.

Discutarea aspectului respectiv al problemei devine și mai anevoios în condițiile în care sînt încă insuficient înțelese unele fenomene privind fluxul sanguin renal. Astfel sînt încă multe necunoscute în ceea ce privește autoreglarea, mecanismul de distribuție în zonele corticală externă, internă și medulară, precum și efectele fluxului sanguin renal asupra presiunii sanguine sistemice. Însăși distribuția granulelor juxtaglomerulare în diferitele zone ale corticalei renale prezintă o importanță considerabilă. S-a constatat că la iepure (Brown și colab., 1965) șoarece (Friendberg, 1965) și șobolan (Faarup, 1965), aparatul juxtaglomerular al glomerulilor din zona corticală externă conține mai multe granule de renină decît aceia din zona internă a cortexului renal. De asemenea, s-a precizat că între numărul granulelor și lungimea ansei lui Henle există o relație invers proporțională. Simpson (1970) a întocmit o diagramă a repartizării acestor granule în funcție de profunzimea zonei corticale (fig. 5), arătînd că și glomerulii situați mai profund pot avea granulații, dar că există o largă dispersie a conținutului de granule al glomerulilor situați la același nivel față de suprafața rinichiului.

Gradul de granulare juxtaglomerulară a rinichiului este proporțional cu conținutul lor în renină și de asemenea cu nivelul circulant al reninei (Hartroft, 1966 ; Page și Mc Cubbin, 1968).

După o perioadă de 4 pînă la 14 zile de la stenozarea unilaterală a arterei renale, crește granularitatea în rinichiul clampat, în timp ce la nivelul rinichiului indemn se observă o scădere a numărului de granule (Simpson, 1965). Fenomenul de hipergranulare nu

Scanned with OKEN Scanner

— linia orizontală marchează distanța în milimetri măsurată pe fotografie (mărire×40).
— linia verticală indică suma indicilor juxtaglomerulari ai fiecărui glomerul urmărit pe secțiuni în serie.

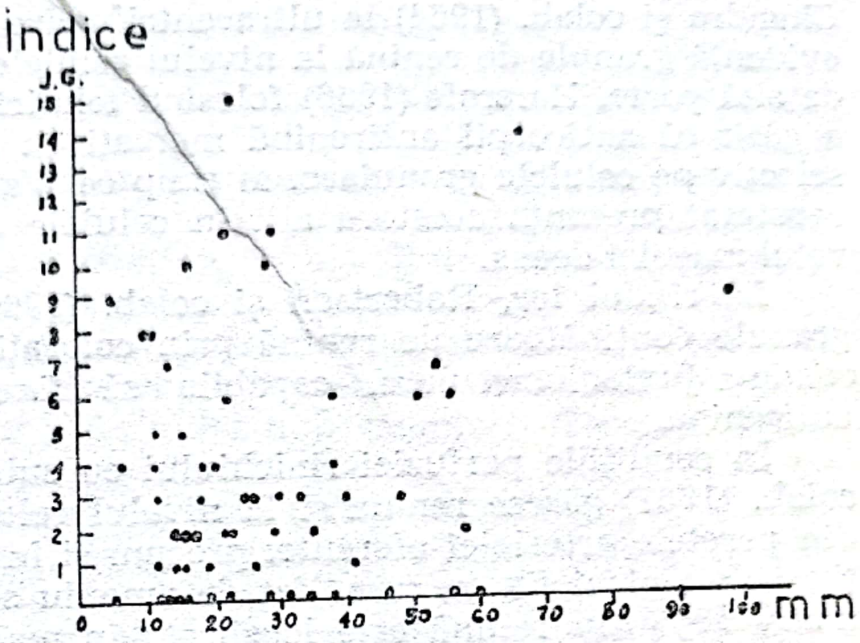



*Figura 5*

*Relația dintre granularea juxtaglomerulară și distanța glomerulilor față de suprafața rinichiului.*

apare la șobolanii cu hipertensiune experimentală după clamparea aortei deasupra originii arterelor renale (Nolla-Panades și Simpson, 1964) și nici la animalele cu un singur rinichi clampat (Heptinstall, 1965). Se poate conchide că hipertensiunea rezultată în urma ischemiei renale nu reprezintă o singură entitate. Ea poate să apară cu sau fără creșterea granularității juxtaglomerulare și a conținutului în renină, în funcție de prezența sau absența rinichiului controlateral nealterat.

Prin studiul secțiunilor de rinichi după fixarea în glutaraldehidă și tetroxid de osmiu s-a ajuns la concluzia că nu există diferențe în ceea ce privește granularitatea mai slabă a zonei medulare renale la șobolanii cu hipertensiune genetică, față de normali. Clamparea renală ar determina doar diminuarea numărului de granule, creînd impresia unei reduceri evidente a granularității. Deci, nu se poate vorbi de o veritabilă scădere a granularității nici în aceste circumstanțe. Deshidratarea și tratamentul cu furosemid determină însă o reducere mai marcată atît a numărului cît și a dimensiunilor granulare. Însăși vîrsta este un factor de influențare a granularității și secreției de renină (Crane și Harris, 1976).

Pe baza acestor date se poate afirma deci că aparatul juxtaglomerular reprezintă într-adevăr locul de sinteză și eliberare a reninei în circulația renală. Pentru stabilirea precisă a sursei de renină, Cook și Pickering (1959) au recurs la izolarea glomerulilor cu ajutorul microdisecției urmată de extragerea prin magnetizare, iar

Scanned with OKEN Scanner

Chandra şi colab. (1964) la ultracentrifugare diferenţiată, punînd în evidenţă granule de renină la nivelul celulelor juxtaglomerulare. Pe de altă parte, Hartroft (1966) folosind tehnici de imunofluorescenţă, a găsit că anticorpii antirenină marcaţi cu fluoresceină se fixează selectiv pe celulele granulare, în timp ce Warren şi colab. (1966) au constatat prezenţa acestora atît în celulele epitelioide cît şi la nivelul maculei densa.

La rîndul lor, Robertson şi colab. (1966) au pus în evidenţă granule conţinătoare de renină prin coloraţia Bowie în culturi de celule juxtaglomerulare, capabile să fixeze specific anticorpii antirenină.

În condiţiile perfuziei rinichiului cu sulfat de amoniu, Bing şi colab. (1967) găsesc renina şi la nivelul celulelor juxtaglomerulare din peretele arteriolei eferente, precum şi în macula densa. Pe secţiuni de rinichi fixate cu sulfat de amoniu s-a constatat că aproximativ 50% din renină este localizată în macula densa, în timp ce secţiunile renale congelate conţin cantităţi mult mai mici. Autorii respectivi conchid că formarea reninei în macula densa deşi nu poate fi exclusă, pînă în momentul actual se dispune de dovezi insuficiente. Sigur este că macula densa participă alături de celulele juxtaglomerulare la sinteza de renină, întrucît conţinutul acesteia în glucoză-6-fosfat dehidrogenază creşte paralel cu activitatea reninică a rinichiului (Hess şi Gross, 1959).

Deşi cercetările lui Hartroft şi colab. (1964) cu anticorpi fluorescenţi infirmă acest punct de vedere, verificările făcute cu tehnica microdisecţiei de Faarup (1967—1968) şi Cook (1971) au precizat că numai 90% din renina secretată de AJG provine de la nivelul arteriolei aferente preglomerulare, restul avînd origine maculară şi vasculară de vecinătate.

Aprecierea cantitativă a activităţii secretorii a celulelor juxtaglomerulare se poate face după tehnica propusă de Hartroft (1963) care constă în numărarea celulelor granulare pentru 100—200 de glomeruli şi stabilirea indicelui mediu de granularitate. În interpretarea rezultatelor obţinute, trebuie să se ţină seama de intervenţia unor factori fiziologici cum ar fi : vîrsta, alimentaţia, echilibrul electrolitic, rasa etc. Indicele juxtaglomerular al lui Hartroft nu reflectă însă hiperplazia sau hipertrofia celulelor juxtaglomerulare şi de aceea s-au propus alte metode. Astfel, Itskovitz şi colab. (1963) propun să se noteze de la 0 la 10 în funcţie de gradul de hipo sau hipergranulare a celulelor juxtaglomerulare. Media granulaţiei raportată la numărul total de glomeruli a fost numită „activitate juxtaglomerulară".

Scanned with OKEN Scanner

## II. *SURSE EXTRARENALE DE RENINĂ*

Paralel cu studiul prezenței și proprietăților morfo-chimice ale sistemului renină-angiotensină de origine renală, în ultimii 10 ani s-au acumulat suficiente dovezi experimentale în favoarea existenței unor surse extrarenale de renină. Plecînd de la faptul că sîngele animalelor binefrectomizate conține o activitate presoare restantă, dependentă de substratul plasmatic alfa$_2$-globulinic, numeroși autori și-au pus problema prezenței reninei în diverse alte țesuturi și organe. Primele surse extrarenale de renină par a fi fost semnalate în vasele mezenterice ale cîinilor nefrectomizați (Dengler, 1956) și glandele submaxilare de șoarece (Werle și colab. 1957). Ulterior Brown și colab. (1964), Gross și colab. (1964), Heintz și Lotz (1966), Stakemann (1966), Cession (1967), Helmer și Judson (1967), Hodari și Hodgkinson (1968), Skinner și colab. (1968) au identificat renina la nivelul complexului utero-placentar, constatînd creșteri ale activității sale atît în faza luteală a ciclului menstrual cît și în cursul sarcinii normale (Ferris și colab., 1967).

Conținutul plasmei în renină apare crescut mai ales în trimestrul III de sarcină, atingînd valori maxime în disgravidiile majore cu fenomene predominent edematoase (Cession și Canwenberge, 1968) și revine la normal după naștere (Bing, 1966 ; Brown și colab., 1966).

Cu ajutorul microdisecției s-a stabilit că renina se găsește atît în endometru cît și în miometru.

După Bing și colab. (1967), renina din uter ar fi formată în granulele din endometru și de aici ar trece în miometru și organele adiacente, inclusiv placenta și lichidul amniotic. Alți autori (Maebashi și colab., 1964 ; Hodari și colab., 1967), confirmînd punctul de vedere a lui Hunter și Howard (1960) cu privire la existența unei substanțe presoare denumită histerotonină în sîngele ombilical recoltat de la femeile cu toxemie gravidică, au precizat natura reninică a acesteia și originea sa placentară.

În general, sîngele feto-placentar prezintă concentrații mai mari de renină decît sîngele matern. În timp ce Brown și colab. (1966) exclud participarea rinichiului fetal la realizarea unei asemenea diferențe, Hodari și colab. (1967) îi atribuie un oarecare rol — în producerea toxemiei gravidice. La rîndul său, renina din lichidul amniotic ar proveni după autorii sus-citați fie de la mamă, fie de la nivelul placentei sau chiar din urina fetusului. Pentru o participare fetală pledează pe de o parte valorile mult mai ridicate ale reninei circulante la noul născut în comparație cu adultul (Broughton-Popkin și colab., 1971 ; Pohlova și colab., 1973), iar pe de altă parte conținutul din ce în ce mai bogat în granule Bowie-pozitive



Scanned with OKEN Scanner

(renineliberatoare) a rinichilor recoltați de la fetușii avortați în ultimele trei luni de viață intrauterină (Molteni și colab., 1974). Cea mai intensă activitate reninică a fost găsită în rinichiul fetusului la termen. După naștere, atît activitatea reninei plasmatice cît și intensitatea coloraţiei Bowie scad progresiv, ajungîndu-se în următoarele 2—3 săptămîni la un tablou umoral și histochimic similar cu al adultului. Lichidul amniotic, inima, pancreasul, ficatul și splina fetală prezintă o activitate reninică mult mai slabă, așa cum rezultă din tabelul următor, preluat din lucrarea lui Molteni și colab. (1974) (tabel 7).

Efectuînd un studiu comparativ al activităţii reninei plasmatice cu micrometoda Boucher (1967) din sîngele venos matern și feto-placentar recoltat de la 17 gravide cu sarcină normală la termen, împreună cu colegii Nadolu, Roșca, Stratone și Balan (1975) am obţinut valori diferite după cum recoltarea s-a făcut în timpul sau înaintea travaliului.

*Tabel 7*

**Activitatea reninei în diferite organe fetale umane, lichidul amniotic și substratul de plasmă bovină**

| | Nr. exp. | Activitateă reninic în ng/ang./ml/h |
|---|---|---|
| Rinichi | 14 | 89 ±18,00 |
| Inimă | 14 | 0,02 ± 0,01 |
| Pancreas | 14 | 8,07 ± 0,04 |
| Ficat | 14 | 0,10 ± 0,02 |
| Splină | 14 | 0,15 ± 0,02 |
| Lichid amniotic | 6 | 0,60 ± 0,40 |
| Substrat de plasmă bovină | | 0,00 ± 0,00 |

Variaţiile individuale și valoarea medie a activităţii reninei plasmatice (ARP) la cele două categorii de gravide sînt expuse în tabelul următor (tabel 8).

În timp ce plasma recoltată înaintea începerii travaliului (12 cazuri) prezintă o activitate reninică medie de 1,52 ng. Ang/ml/h, cea preluată după declanșarea acestuia conţinea cantităţi de peste 2 ori mai mari, realizînd o valoare medie de 3,43 ng Ang/ml/h.

Pe de altă parte, în comparaţie cu sîngele venos matern dinaintea și din cursul travaliului, atît sîngele placentar cît și cel ombilical sau jugular recoltat în alte 12 cazuri după întreruperea circulaţiei feto-placentare s-a dovedit a avea un conţinut mult mai ridicat de renină, așa cum rezultă din tabelul care urmează (tabel 9).

*Tabel 8*

**Activitatea reninei plasmatice la gravide normale și în timpul travaliului, în ng ang/ml/h**

| Nr. | Numele și prenumele | Vîrsta | ARP în ng Ang/ml/h | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Înainte | în travaliu |
| 1 | S.E. | 19 ani | 2,37 | — |
| 2 | G.M. | 21 ani | 2,37 | — |
| 3 | V.E. | 27 ani | 2,09 | — |
| 4 | P.S. | 20 ani | 2,26 | — |
| 5 | M.P. | 27 ani | 1,30 | — |
| 6 | C.R. | 30 ani | 0,60 | — |
| 7 | C.T. | 24 ani | 0,91 | — |
| 8 | A.M. | 37 ani | 0,85 | |
| 9 | H.E. | 19 ani | 1,11 | — |
| 10 | S.M. | 19 ani | 1,22 | — |
| 11 | C.E. | 22 ani | 1,81 | — |
| 12 | M.F. | 31 ani | 1,39 | — |
| 13 | C.M. | 19 ani | — | 1,83 |
| 14 | P.A. | 26 ani | — | 4,75 |
| 15 | A.F. | 21 ani | — | 3,80 |
| 16 | G.A. | 38 ani | — | 2,70 |
| 17 | R.V. | 28 ani | — | 4,10 |
| | | | Media 1,52 | 3,42 |

*Tabel 9*

**Variațiile ARP în sîngele feto-placentar, în ng ang/ml/h**

| Nr. | Sînge placentar | Cordon ombilical | Vena jugulară (6 ore) | Indice Apgar |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 4,0 | 16,6 | — | 8 |
| 2 | 3,7 | 4,4 | 8,8 | 9 |
| 3 | 7,0 | 7,0 | 7,0 | 8 |
| 4 | 8,0 | 7,0 | 10,0 | 10 |
| 5 | 8,25 | 6,25 | — | 9 |
| 6 | 4,6 | 12,2 | 7,7 | 10 |
| 7 | 2,1 | 2,1 | 4,2 | 6 |
| 8 | 8,2 | 9,1 | 9,1 | 10 |
| 9 | 5,5 | 2,7 | 1,8 | 10 |
| 10 | 5,4 | 3,7 | — | 8 |
| 11 | 4,75 | 4,16 | — | 9 |
| 12 | 3,5 | 2,5 | — | 10 |
| Media | 5,42 | 6,47 | 6,8 | |

Scanned with OKEN Scanner

De remarcat menţinerea activităţii reninice mari şi după 6 ore de viaţă extrauterină, indiferent de valoarea indicelui Apgar. În comparaţie cu plasma maternă şi fetală, lichidul amniotic prezintă o activitate renin-like mai slabă.

Doar lichidul impur, preluat în două din cele 7 cazuri studiate, după ruperea membranelor, a prezentat valori crescute.

*Tabel 10*

**Activitatea reninei plasmatice şi lichidului amniotic în timpul travaliului**

| Nr. | Nume şi prenume | Vîrsta | Antivitate reninică în ng/ ang./g/h | | Observaţii |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Plasmă | Lichid amniotic | |
| 1 | C.M. | 19 ani | 1,0 | 0,62 | Puncţie amniotică |
| 2 | C.E. | 40 ani | 1,0 | 0,52 | Puncţie amniotică |
| 3 | T.E. | 40 ani | 4,1 | 0,85 | Puncţie amniotică |
| 4 | D.R. | 43 ani | 3,3 | 0,68 | Puncţie amniotică |
| 5 | M.M. | 20 ani | — | 3,9 | Ruptură membrane |
| 6 | M.E. | 20 ani | — | 3,9 | Ruptură membrane |
| 7 | G.C. | 23 ani | — | 3,3 | Ruptură membrane |

Faptele relatate fiind în acord cu datele lui Broughton-Pepkin şi colab. (1971), Pohlova şi colab. (1973), Molteni şi colab. (1974), s-a emis ipoteza stimulării secreţiei şi activităţii reninei fetale de către fenomenele hipoxice din timpul travaliului în vederea adaptării cardio-vasculare a nou născutului la condiţiile vieţii extrauterine. În favoarea unui asemenea punct de vedere pledează şi hipergranularitatea aparatului juxtaglomerular la naştere, dublată de concentraţia maximă a angiotensinei circulante, semnalată recent de Mott (1975) la miei în primele zile de viaţă postnatală.

În 1965, Peart semnalează prezenţa reninei în limfă, iar în anul următor Bing şi Faarup (1966), Trautschold şi colab. (1966) o identifică în glanda submaxilară. Ulterior, Bing şi colab. (1967) precizează că glandele submaxilare ale şoarecilor masculi conţin cantităţi mai mari de renină decît a femelelor. Cercetările pe animale castrate sau cu ligatura unilaterală a canalului excretor submaxilar au stabilit o strînsă corelaţie între intensitatea granulaţiilor de la nivelul ductului glandular şi conţinutul în renină al glandei submaxilare. La 14 zile după ligatura canalului glandular, renina scade de la 40 000 µg la 700 µg ţesut proaspăt. În felul acesta s-a precizat că

renina din glanda submaxilară este formată, stocată și eliberată de către canalele granulate glandulare. Acinii și vasele țesutului submaxilar conțin doar urme de renină.

În 1968, Werle și colab. obțin forma purificată a reninei de origine submaxilară, cu greutate moleculară de 43 000, cu ajutorul căreia Taylor și colab. (1971) au izbutit să prepare un antiser specific, prevăzut cu proprietăți inactivante asupra reninei de cîine, porc și șoarece, dar lipsită de activitate în cazul celei umane.

În 1969, Rosenthal și colab. au izolat renina din peretele aortei, confirmînd astfel existența unei substanțe renin-like în vasele mari semnalată anterior de Dengler (1956), Gould și colab. (1964). Nu mai puțin surprinzătoare apare prezența reninei în ficat (Gould și colab., 1964), glandele corticosuprarenale și teritoriul splanhnic în general (Ganten și colab. 1970).

Cercetările din ultimii ani ale lui Ganten și colab. (1971—1972), Fischer-Ferraro și colab. (1971), Minnich și colab. (1972) tind să demonstreze că și țesutul nervos cerebral conține o enzimă proteolitică de tip reninic (izorenină), cu localizare predominent sinaptosomială. După Severs și Daniels-Severs, (1973) creierul ar dispune de toți factorii necesari sintezei locale de angiotensină, inclusiv enzima de conversie (Yang și Neff, 1972).

Dealtfel, nu numai angiotensina II, ci și administrarea intracraniană a substratului sintetic sau natural al reninei provoacă efecte presoare și ingestie de apă la șobolanul nefrectomizat, dovedind capacitatea izoreninei din creier de a produce local angiotensină. Efectul dipsogen apare blocat în ambele cazuri după administrare de saralasin-antagonist specific al angiotensinei II sau de SQ-20881, inhibitor specific al enzimei de conversie (Hoffman și colab. 1976).

În acord cu datele lui Fischer-Ferraro și colab. (1971), cercetările lui Ganten și colab. (1976) au evidențiat un paralelism perfect între conținutul în noradrenalină a cortexului frontal și concentrația izoreninei la cîini de diferite vîrste. Oboseala nervoasă prin privațiune de somn crește conținutul scoarței fronto-parietale atît în noradrenalină cît și izorenină (Haulică și colab. 1976).

În ultimii ani, Haulică și colab. (1974—1975) au arătat că glandele anexe cerebrale, hipofiza și epifiza de șobolan, cîine și pisică posedă o activitate renin-like superioară țesutului nervos cerebral. Cantități mari au fost găsite și în hipofiza umană (Haulică și colab. 1977).

Studiind distribuția izoreninei cerebrale la nivelul diverselor structuri cortico-subcorticale, noi am constatat diferențe semnificative între conținutul scoarței fronto-parietale, hipotalamus și trunchiul cerebral pe de o parte și glandele anexe pe de alta. Faptul a

Scanned with OKEN Scanner

fost confirmat de Day şi Reid (1976) pentru ţesutul nervos cerebral şi hipofiză, de către Coculescu şi colab. (1977) în cazul epifizei.

Valorile medii ale activităţii renin-like din homogenatele de ţesut cerebral, hipofiză şi epifiză, obţinute de noi la 220 şobolani normali sînt prezentate în graficul următor (fig. 6).

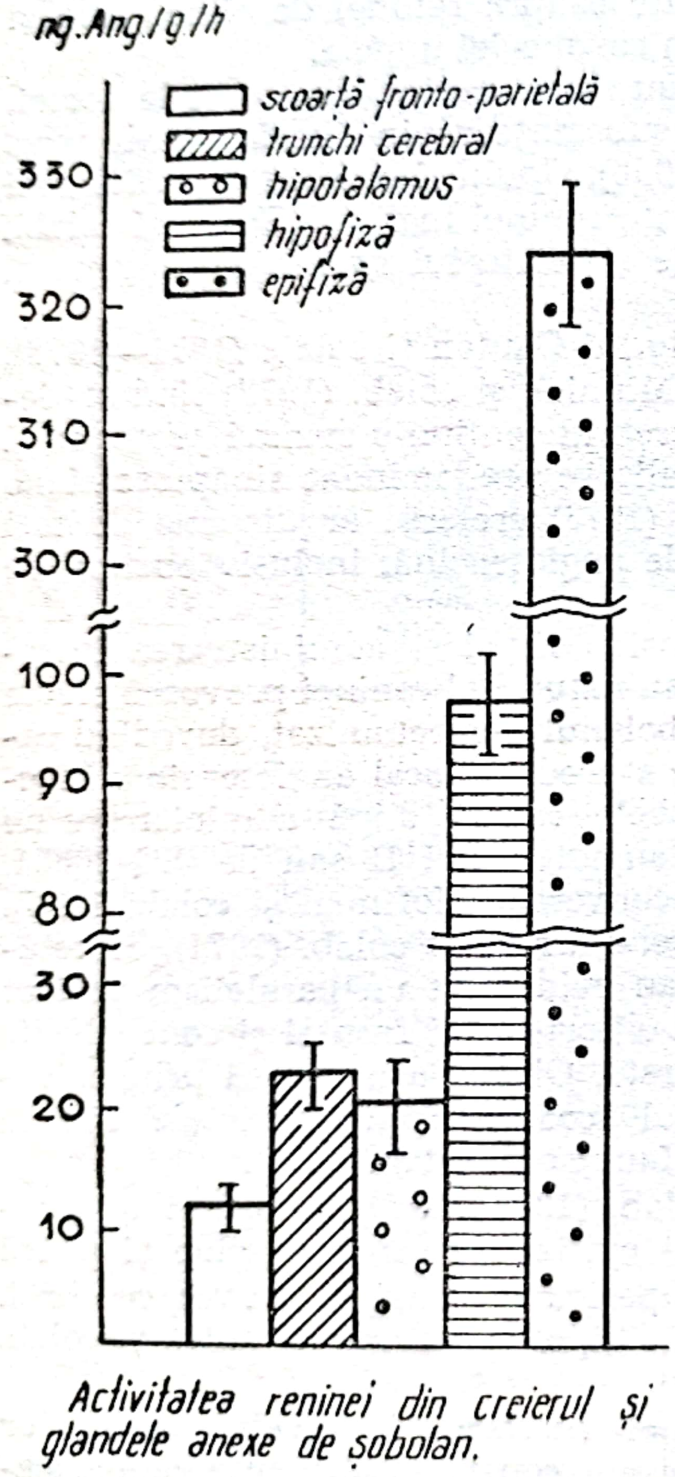



*Figura 6*
*Activitatea reninei cerebrale la şobolan.*

Se poate vedea că hipotalamusul şi trunchiul cerebral conţin cantităţi duble în comparaţie cu cortexul fronto-parietal. La rîndul său, activitatea reninică a hipofizei şi epifizei apare de aproape 5 şi respectiv, 15 ori mai mare decît a ţesutului nervos subcortical de vecinătate.

Recent, Ganten şi colab. (1976), studiind distribuţia izoreninei din sistemul nervos cerebro-spinal cu ajutorul unei tehnici imunohistofluorescente, au identificat cele mai mari concentraţii în terminaţiile nervoase din eminenţa mediană a hipotalamusului, nucleului amigdalian central, locus coeruleus, substanţa gelatinoasă a măduvii spinării şi coloana intermediolaterală simpatică. Corelate cu prezenţa receptorilor specifici la angiotensină în diferite structuri nervoase centrale (Phillips şi Felix, 1976), aceste cercetări sugerează posibilitatea participării peptidului rezultat din acţiunea izoreninei asupra substratului său $alfa_2$ globulinic de origine plasmatică sau chiar neuronală fie la modularea mediaţiei chimice cortico-subcorticale fie la reglarea metabolismului cerebro-spinal.

Scanned with OKEN Scanner

Concentrația maximă din eminența mediană dublată de variațiile constatate de noi la nivelul complexului hipotalamo-hipofizar sub influența hiperosmozei (Haulică și colab. 1975), pledează însă în favoarea rolului neuroendocrin al angiotensinei formate local sub influența izoreninei cerebrale.

*Activatori și inhibitori ai reninei*

Un număr suficient de fapte experimentale sugerează prezența unor factori activatori și inhibitori naturali implicați în secreția renală de renină și generarea de angiotensină.

Plecînd de la faptul că, paralel cu hiperplazia și hipergranulația celulelor juxtaglomerulare, crește conținutul în glucozo-6-fosfatdehidrogenază al maculei densa, Bing (1966) a presupus că renina este formată la nivel macular și doar stocată în granulele arteriolei aferente în vederea lansării în circulație. De Vito și colab. (1971) vorbesc chiar despre o *prerenină* de origine maculară, activată de către un factor plasmatic dializabil extrarenal. Sursa și natura chimică a acestui factor este încă necunoscută. Păstrarea plasmei timp de 3 zile la +4°C crește activitatea reninei plasmatice cu 600% (Osmond și colab., 1973). Prelungirea timpului de păstrare la —20°C pînă la 1 an, a permis lui Sealey și Laragh (1975) să emită ipoteza existenței în plasmă umană a unui precursor reninic denumit *prorenină*.

La subiecții normali, activitatea acesteia ar varia între 1 și 2 ng/ml/h angiotensină I și nu s-ar modifica în timpul deprivării sodate. Hipertensivii cu renină puțină ar răspunde însă prin creșterea proreninei la depleția sodată.

La rîndul său, Davis (1971) trecînd în revistă semnalele eliberatoare de renină renală, sugerează posibilitatea existenței unui factor de eliberare secretat de macula densa, cu rol de hormon local stimulator al celulelor granulare juxtaglomerulare, secretoare de enzimă.

Pe de altă parte, Smeby și colab. (1967) plecînd de la observația că animalele binefrectomizate sînt mai sensibile la administrarea de renină decît cele normale, a cercetat rinichiul ca sursă posibilă de substanțe antihipertensive. Fosfolipidul izolat din țesutul renal previne in vivo răspunsul presor la renina injectată și coboară presiunea sanguină a șobolanilor cu hipertensiune arterială acută sau cronică (Sen și colab., 1968). Proprietățile sale antireninice se datoresc inhibării proceselor de formare și secreție a reninei de către lisofosfolipidul activ rezultat din hidroliza fosfolipidului preinhibitor cu ajutorul fosfolipazei A (Smeby și colab., 1967). După Rakhit (1971), inhibitorul reninei ar avea structură fosfatidiletanolaminică cu un

Scanned with OKEN Scanner

procentaj mare de acizi graşi polinesaturaţi. Nu este exclus ca această substanţă de natură lipidică să derive din prostaglandinele secretate de zona medulară a rinichiului numite de Lee (1969) meduline, a căror acţiuni inhibitorii asupra secreţiei de renină sînt cunoscute (Meyer, 1971).

Alţi inhibitori naturali ai reninei sînt heparina, bila şi hemoglobinele umană, bovină şi de cal (Workman şi colab., 1974). Un mare număr de peptide mici naturale şi sintetice, conţinînd legătura Leu-Trp sînt de asemenea active.

Dintre acestea, pentapeptidul pepstatin s-a dovedit a avea puternice efecte inhibitorii asupra proteazelor acide, şi îndeosebi, asupra reninei (Corval şi colab., 1973).

Inhibarea ambelor sisteme enzimatice de către pepstatin, corelată cu faptul precizat de Inagami şi colab (1974) că renina este o protează acidă, a sugerat lui Day şi Reid (1976) posibilitatea ca izorenina cerebrală să fie identică cu catepsina D. În favoarea unui asemenea punct de vedere pledează creşterea paralelă a activităţii celor două enzime în timpul purificării, acţiunea maximă la pH acid (4,5) şi inactivarea lor de către pepstatin. Rezultate şi interpretări similare conţin cercetările publicate recent de Hackenthal şi Hackenthal (1977).

Interesante sînt din acest punct de vedere şi studiile lui Derks şi colab. (1976) privind activitatea reninei din plasma umană la pH-uri diferite, care au pus în evidenţă o fracţie activă la pH neutru şi alta (inactivă), activată la pH acid. Stimularea eliberării de renină de la nivelul aparatului juxtaglomerular cu ajutorul izoprenalinei, ortostatismului sau diazoxidului provoacă creşterea fracţiei plasmatice active şi scăderea formei inactive atît la normotensivi cît şi la hipertensivii esenţiali. Propranololul, ca betablocant adrenergic şi inhibitor al renineliberării, modifică în sens invers raportul dintre cele două forme de renină plasmatică. Activarea la pH-uri variate impune aşadar, prudenţă în exprimarea şi interpretarea rezultatelor obţinute cu metodele curente de dozare a reninei, care se adresează în majoritatea cazurilor doar uneia din fracţiile plasmatice.

După Morris şi Johnston (1976) forma inactivă de prorenină renală are greutate moleculară mai mare şi poate fi activată şi în celulă de o protează specifică diferită de renină, cu rol de verigă reglatoare a procesului de secreţie propriu-zisă. Aceasta ar putea fi însăşi catepsina, ale cărei proprietăţi endopeptidazice sînt cunoscute.

În ceea ce priveşte anticorpii antirenină, prevăzuţi cu capacitatea de a se fixa electiv pe granulele secretoare de renină, aceştia scad atît presiunea sanguină la animalele devenite hipertensive după constricţia arterei renale, cît şi efectele presoare ale enzimei con-

Scanned with OKEN Scanner

tactate prealabil administrării. Antirenina produsă de anumite specii față de renine heteroloage nu este activă la animalele respective. Antirenina umană de exemplu, realizată prin imunizare la șobolan, iepure sau cîine, inactivează numai renina provenită de la om. Specificitatea nu este absolută, întrucît administrarea de antirenină umană la cîine și maimuță, în timpul hipertensiunii arteriale experimentale, reduce adeseori presiunea sanghină a animalului respectiv (Wakerlin, 1962).

Administrarea de renină acetilată la cîinele hipertensiv, determină creșterea titrului antireninei, concomitent cu reducerea presiunii arteriale (Deodhar și colab., 1964).

La cîinii care au primit doze repetate de renină umană fără apariție de antirenină, scăderea brutală a presiunii sanguine produsă de șocul anafilactic, histamină sau arfonad, determină apariția în sînge a unui inhibitor specific pentru renina de om. Această antirenină eliberată de țesuturi, inhibă efectele presoare numai ale reninei umane (Haas și colab., 1975).

## B. SUBSTRATUL RENINEI

Acțiunea proteolitică a reninei se exercită asupra unei alfa$_2$-globuline plasmatice de origine hepatică. Denumită inițial activator reninic (Page, 1938) sau hipertensinogen (Braun-Menéndez, 1939), aceasta este un complex macromolecular proteic cunoscut actualmente sub numele de angiotensinogen, prezent în plasma sanguină și limfă în concentrații variabile de la o specie la alta. La om de exemplu, concentrația va atinge valori relativ mari, de 600—900 ng. angiotensină formată pe ml. plasmă (Gould și colab., 1966).

Primele dovezi experimentale privind originea hepatică a angiotensinogenului au fost aduse de Page și colab. (1941), care a semnalat scăderea substratului reninei după hepatectomie. Faptul fiind confirmat atît pe animale eviscerate (Leloir și colab., 1942) cît și în condițiile perfuzării ficatului cu puromicină — inhibitor al sintezei proteice (Nasjletti și Masson, 1972), s-a trecut la purificarea angiotensinogenului și la stabilirea structurii sale chimice. Mai întîi, Pentl și colab. (1943) preparînd un substrat reninic prin fracționare cu sulfat de amoniu din ser de porc, au obținut un compus proteic bogat în alfa-globuline identificate electroforetic. Denaturarea acidă parțială a impurităților în timpul fracționării cu sulfat de amoniu, a permis ulterior lui Green și Bumpus (1954) izolarea propriu-zisă a alfa$_2$-globulinelor de celelalte fracții proteice.

Scanned with OKEN Scanner

Din fracţia alfa$_2$-globulinică astfel izolată, se eliberează sub influenţa degradativă a tripsinei, tetradecapeptidul cu următoarea structură aminoacidică : asp-arg-val-tyr-ileu-his-pro-phe-his-leu-leu-val-tyr-ser. (Skeggs şi colab., 1957).

În prezenţa reninei, acesta este desfăcut într-un lanţ polipeptidic cu 10 aminoacizi, care vor intra în constituţia angiotensinei I şi o fracţie restantă inactivă compusă din ultimii 4 aminoacizi. Printr-un mecanism similar, pepsina bovină incubată cu globuline plasmatice de porc duce la eliberarea unei substanţe presoare denumită pepsitensin (Croxatto, 1942), care după Franze de Fernandez şi colab. (1965) ar fi identică cu angiotensina. I. Eforturile de izolare şi purificare a substratului reninei cu mijloace tehnice din ce în ce mai avansate, au pus în evidenţă noi aspecte atît în ceea ce priveşte proprietăţile fizico-chimice cît şi specificitatea de specie. Completînd fracţionarea cu sulfat de amoniu şi denaturarea acidă a impurităţilor cu separări cromatografice repetate pe coloană de DEAE-celuloză, Skeggs şi colab. (1963) izolează din substratul reninic de porc o formă majoră — A şi două forme minore — B şi C, prevăzute la rîndul lor cu cîte două tipuri adiţionale. Greutatea moleculară a acestora determinată prin ultracentrifugare, variază puţin, în jurul a 58 000. Din punct de vedere chimic, fracţiile A, $C_1$ şi $C_2$, spre deosebire de $B_1$ şi $B_2$, sînt glicoproteine cu compoziţie predominant aminoacidică aproape identică. Diferenţe prezintă doar conţinutul redus în glucosamină, acid sialic şi hexoză neutră. Toate formele izolate îndeplinesc însă rol de substrat reninic, la concentraţii bineînţeles, diferite, aşa cum au precizat cercetările ulterioare ale lui Skeggs şi colab. (1967) asupra constantelor Mihaelis variabile : $A=1{,}76\times10^{-6}$ M ; $B_1$ şi $B_2=0{,}71\times10^{-6}$ M ; $C_1=1{,}32\times10^{-6}$ M ; $C_2=1{,}20\times10^{-6}$ M. Substratul reninic uman a fost purificat de Rosenthal şi colab. (1971) printr-un procedeu în trei trepte. După fracţionare cu sulfat de amoniu, precipitatul a fost trecut pe o coloană de Sephadex G-75, iar fracţia cea mai bogată s-a folosit în continuare pentru separare electroforetică pe disc.

Analiza cantitativă a aminoacizilor, dublată de studiul secvenţei în lanţul polipeptidic a permis dealtfel, autorilor sus-citaţi să realizeze sinteza substratului reninic şi odată cu aceasta, să aprofundeze kinetica procesului de formare a angiotensinei. S-a precizat printre altele, că renina acţionează hidrolitic asupra legăturii dintre cele două molecule de leucină din lanţul tetradecapeptidic al substratului. După Inagami şi colab. (1974), renina prezintă proprietăţi catalitice similare cu ale proteazelor acide.

Susceptibilitatea substratului faţă de renină depinde de numeroşi factori şi în primul rînd, de specie. Tipic este cazul substratului

Scanned with OKEN Scanner

reninic din plasma de șoarece alb care nu reacționează decît cu renina homoloagă. La om lucrurile apar și mai complicate. În timp ce renina umană este activă asupra substratului provenit atît de la om cît și de la cîine, cal, porc, bou și capră, substratul nu pare afectat decît de renina proprie sau de acea a primatelor (Broun-Ménendez și colab., 1946). Interesant din acest punct de vedere este și faptul că renina umană acționează foarte slab asupra substratului reninic din plasma de șobolan. După Sen și colab. (1971) plasma de șobolan și iepure ar conține două forme de substrat cu sensibilitate diferită față de renina homoloagă și heteroloagă. Aproximativ 40% din substrat ar fi sensibil numai la renina homoloagă, iar restul de 60% ar fi inactivat de ambele forme.

Evaluarea activității substratului reninic făcîndu-se în funcție de cantitatea de angiotensină rezultată din incubarea cu un exces de renină pură, trebuie evitați cu grijă diverșii factori de interferare. Inactivarea angiotensinazei de pildă prin tratarea la pH 3,9 și 27°C timp de 20 minute propusă de Braun-Ménendez și colab. (1946), distruge o mare parte și din substratul reninei plasmatice umane.

Variațiile de temperatură influențează de asemenea intensitatea reacțiilor care au loc între renină și substrat la diferite amimale. Prin creșterea temperaturii de la 2° la 37°C, activitatea reninei asupra substratului se mărește de 700 ori la om și numai de 90 ori la pisică (Schaffenburg și colab., 1960). Suprarenalectomia bilaterală provoacă o scădere marcată a substratului reninic, reversibilă după administrare de DOCA, cortizon și mai ales aldosteron. Helmer și Griffith (1951) au constatat că și hipofizectomia reduce angiotensinogenul plasmatic la jumătate din valoarea normală după două săptămîni de la operație. Tratamentul de substituție cu ACTH restabilește conținutul în substrat reninic al plasmei.

În timpul sarcinii, acesta din contră crește, ca urmare a hipersecreției de estrogeni placentari, ale căror acțiuni stimulante au fost semnalate de Helmer și Judson (1963).

Factorul comun al îmbunătățirii substratului reninei după administrare de hormoni corticoizi și estrogeni pare a fi activarea sintezei proteice hepatice și nu modificarea proprietăților fizico-chimice ale acestuia (Menard și colab., 1974).

Pe de altă parte, Carretero și Gross (1967) constatînd creșterea substratului reninic de la 350 la 1400 ng. după nefrectomie, presupun existența unei relații normale inverse între concentrația sa plasmatică și eliberarea renală de renină. În sprijinul unui asemenea punct de vedere, vin cercetările recente ale lui Masson și colab.

Scanned with OKEN Scanner

(1975) care au identificat în sîngele şobolanilor nefrectomizaţi un factor de stimulare a angiotensinogenului hepatic.

Problema relaţiilor dintre enzimă şi substrat este desigur mai complexă, întrucît Judson şi Helmer (1965) au găsit valori mai mari atît ale reninei cît şi ale substratului plasmatic la unii hipertensivi reno-vasculari. Creşterea angiotensinogenului s-ar datora în aceste cazuri fenomenelor supraadăugate de hiperaldosteronism, stimulatoare printre altele, a sintezei de proteine hepatice. O situaţie inversă prezintă ciroticii, la care valorile substratului apar cu atît mai mici cu cît funcţia proteinoformatoare a ficatului este mai compromisă (Pickens şi colab., 1965).

Din exemplele date rezultă că, deşi numărul factorilor care influenţează activitatea substratului reninei a crescut considerabil în ultima vreme, controlul concentraţiei sale plasmatice în condiţii normale şi patologice este încă plin de necunoscute.

## C. ANGIOTENSINA

S-a precizat anterior că din acţiunea directă a reninei asupra angiotensinogenului plasmatic rezultă într-un prim moment angiotensina I. Aceasta este un decapeptid inactiv prin el însuşi, capabil însă de o puternică activitate biologică în contact cu ţesuturile care conţin enzima de conversie a angiotensinei I în octapeptidul angiotensină II. Ca formă inactivă de trecere, cea mai mare parte din angiotensina I este consumată pentru formarea de angiotensină II activă, cu participarea obligatorie a enzimei de conversie.

Secvenţa aminoacizilor substratului şi celor două forme de angiotensină este următoarea la om, cal, şobolan şi porc :

I — Asp-Arg-Val-Tyr-Ileu-His-Pro-Phe-His-Leu-Leu-Val-Tyr-Ser-R
*(Angiotensinogen)* ↑___ Renină
II — Asp-Arg-Val-Tyr-Ileu-His-Pro-Phe-Enzimă de conversie His-Leu
*(Angiotensină I)* ↑_____|
III — Asp-Arg-Val-Tyr-Ileu-His-Pro-Phe
*(Angiotensină II)*

La bovine, izoleucina din poziţia 5 este înlocuită cu valina (Elliott şi Peart, 1957). Pînă în prezent, se cunosc două tipuri de angiotensină I naturală cu structură chimică apropiată, din a căror conversiune rezultă formele corespunzătoare de angiotensină II, cu greutate moleculară de 2750.

O a treia modalitate de aranjare a aminoacizilor în lanţul polipeptidic al angiotensinelor I şi II pare să existe în cazul păsărilor,

Scanned with OKEN Scanner

reptilelor, amfibienilor și teleosteenilor după datele neconfirmate încă ale lui Nakayama și colab. (1973).

Primele încercări de purificare a angiotensinei au fost făcute de Page și Helmer (1940), care au preconizat precipitarea cu ajutorul acidului fosfotungstic urmată de ultrafiltrare prin membrană de colodiu. Angiotensina de porc astfel obținută fiind impură, s-a trecut la precipitarea cu săruri metalice (Pentl și Page, 1945). Pentru eliminarea impurităților s-a propus extracția cu alcool etilic, acid acetic glacial sau fenol. Clark și colab. (1954) au extras angiotensina în butanol dintr-o soluție de NaCl saturată la pH 1,5, realizînd o purificare de 1000 ori cu randament de 70%. Dificultățile create de prezența angiotensinazelor au fost înlăturate prin tratarea acidă a substratului (Skeggs și colab., 1954) sau incubarea plasmei cu carbacol (Peart, 1955).

Continuînd eforturile de izolare și purificare a angiotensinei, Skeggs și colab. (1954) obțin primul produs pur, rezultat din incubarea reninei de porc cu substrat reninic preparat din plasmă de cal, sub cele două forme ale sale.

Angiotensina I a fost purificată prin extracție în butanol dintr-o soluție saturată de NaCl la pH 1, urmată de cromatografie pe aluminiu și distribuție contracurent. Cea de a doua formă de angiotensină a fost obținută prin tratarea unei mari cantități de angiotensină I preparată din sînge de cal cu enzima de conversie (Skeggs și colab., 1956). Analiza de distribuție satisfăcea în ambele cazuri, criteriile pentru o singură substanță. Secvența aminoacizilor a fost determinată și găsită conformă cu conceptul clasic, menționat deja, privind structura decapeptidică a angiotensinei I și octapeptidică a angiotensinei II.

Deși cele două forme ale angiotensinei au fost identificate mai întîi prin comportarea lor distinctă în aparatul de distribuție contracurent, ele s-au diferențiat și în cazul injectării la animale de experiență. Helmer (1955) lucrînd pe spirală izolată de aortă, a constatat prezența unui factor plasmatic activator al angiotensinei I, cu rol posibil de enzimă de conversie. Această posibilitate a fost testată și confirmată pe rinichi izolat și perfuzat, asupra căruia numai angiotensina II exercită efecte puternic vasoconstrictoare.

Angiotensina I umană a fost separată și purificată de Arakawa și colab. (1957), avînd structură și proprietăți fizico-chimice identice cu ale decapeptidului de cal sau porc.

Plecînd de la structura asparaginil-angiotensinelor I și II cu aminoacidul izoleucina sau valina în poziție 5, s-au sintetizat pînă în prezent aproximativ 80 de analogi structurali ai angiotensinei. Relația dintre structură și activitatea acestora este amplu discutată

Scanned with OKEN Scanner

în articolul lui Bumpus și Smeby (1968). Proprietățile lor antigenice stau la baza dozărilor radioimunologice actuale cu ajutorul anticorpilor specifici, așa cum se va vedea într-unul din capitolele următoare.

Soarta angiotensinei în organism este diferită. În timp ce angiotensina I naturală se transformă în angiotensină II vasoactivă sub influența enzimei de conversie, octapeptidul rezultat este inactivat de către angiotensinaze. Aceste procese, realizîndu-se cu ajutorul unui echipament enzimatic distinct, vor fi prezentate separat.

Într-un studiu relativ recent privind peptidele biologic active rezultate din acțiunea angiotensinazelor asupra angiotensinei II, Goodfried și Peach (1975) atrag atenția asupra produsului denumit angiotensina III. Aceasta se formează fie prin simpla rupere a acidului aspartic de pe lanțul octapeptidic al angiotensinei II cu ajutorul unei aminopeptidaze, fie prin îndepărtarea sa urmată de intervenția enzimei de conversie asupra decapeptidului angiotensina I. În ambele cazuri rezultă heptapeptidul angiotensina III sau des-aspartic acid-angiotensina II, prevăzută cu acțiuni predominent aldosteronoeliberatoare.

## D. ENZIMA DE CONVERSIE

Descoperită inițial în plasma sanghină de cal ca factor de transformare a angiotensinei I în angiotensină II (Skeggs și colab., 1956), enzima de conversie a fost identificată ulterior în numeroase țesuturi și organe, printre care pulmonul (Ng și Vane, 1967), rinichiul (Huggins și Thampi, 1968) și patul vascular (Aiken și Vane, 1970) ocupă primele locuri. Utilizînd angiotensină I marcată cu tritium, Oparil și colab. (1969) au semnalat rapida transformare pulmonară a acesteia în angiotensină II, prin dislocarea dipeptidului, His-Leu, iar Huggins și colab. (1970) au precizat că pulmonul deține un loc mai important decît plasma în procesul de conversie a angiotensinei. Spre deosebire de enzima de conversie pulmonară care își exercită activitatea in vitro, maximă în primele 3—8 minute, cea plasmatică necesită un timp de incubare mai lung de pînă la 45 minute. EDTA, N-etilmaleinidul și p-cloromercuribenzoatul se comportă ca puternici inhibitori, datorită blocării probabile a grupărilor SH-active. Lee și colab. (1971), Cushman și Cheung (1971), Fitz și colab. (1971) au izolat enzima de conversie din plasma diverselor specii inclusiv umană, precizîndu-i dependența de ionii clor, brom, cobalt, mangan și bicarbonat ca activatori și de mercur, arsenic, plumb și nichel ca inhibitori. Ionii de calciu ar acționa mai slab, în sens inhibitor iar

Scanned with OKEN Scanner

cei de magneziu ar fi inactivi. După Oparil și colab. (1971) enzima de conversie plasmatică ar fi o dipeptidil carboxipeptidază cu greutate moleculară de 155 000 și activitate maximă la un pH variabil între 7,25 și 7,3. La rîndul său, enzima extrasă din pulmon de porc ar avea o greutate moleculară aproape dublă (300 000) și ar cataliza atît conversiunea angiotensinei I în angiotensină II, cît și hidroliza bradikininei (Dorer și colab., 1974). Contrar primei acțiuni, cea de a doua atinge maximum la pH 7 și nu necesită prezența ionilor de clor pentru efectul bradikininazic. În schimb, regimul hiposodat reduce activitatea enzimei de conversie (Gilmore și colab. 1971).

Soffer și colab. (1947) au extras însă din particulele pulmonare de iepure o glicoproteină cu greutate moleculară de 136—140.000, din care doar 16% par a fi hidrocarbonate. Paralel cu eliberarea dipeptidului His-Leu din structura decapeptidică a angiotensinei I, aceasta dislocă și Phe-Arg sau Ser-Pro de pe lanțul nonapeptidic al bradikininei, realizînd o veritabilă acțiune bradikinolitică.

Surprinzătoare apare acțiunea inhibitorie a bradikininei asupra enzimei de conversie. Semnificația fiziologică a proprietăților catalitice duble al enzimei de conversie din pulmon la valori apropiate de ale pH-ului rămîne de stabilit.

În ultimul timp, studiile privind prezența și proprietățile fizico-chimice ale enzimei de conversie au fost extinse la numeroase alte structuri biologice. S-a acumulat astfel un volum impresionant de fapte experimentale care demonstrează că aceasta se găsește în cantități dozabile în stomac, ficat, pancreas, ileon, colon, aortă, uter, testicole, mușchi cardiac, creier și hipofiză, întrunind următoarele 3 proprietăți comune :

a) inhibare de către pentapeptidul SQ—20881 ; b) activitate enzimatică cloruro-dependentă și c) conversiune stimulată de ionii de cobalt și inhibată de EDTA (Creshman și Chung, 1971).

Metodele de dozare a enzimei de conversie se împart în două mari grupe, după cum utilizează angiotensina I ca substrat sau recurg la un substrat sintetic cu lanț peptidic mai scurt. La rîndul lor tehnicile care folosesc angiotensină I sînt de două feluri : biologice și fizico-chimice.

Primele au la bază constatarea că angiotensina II este de 10—40 ori mai activă decît angiotensina I atît în cazul aortei de iepure cît mai ales asupra uterului și colonului de șobolan (Ng și Vane, 1967). Avantajul acestor metode constă în posibilitatea detectării unor activități enzimatice mici de domeniul a 0,5—1 ng angiotensină II nou formată per/ml.

Boucher și colab. (1970) au tratat angiotensina I cu enzima de conversie în prezența rezinei Dowex W-$X_2$ în vederea reținerii, pre-

Scanned with OKEN Scanner

luării și dozării angiotensinei II pe presiunea sanguină a șobolanului în prealabil nefrectomizat.

Metodele bazate pe tehnici fizicochimice sînt metode de măsurare radiometrică fie a angiotensinei II radioactive, fie a dipeptidului His-Leu marcat cu $^{3}H$ sau $^{14}C$, rezultat din scindarea angiotensinei I. În ambele cazuri este vorba de dozare radioimunologică.

Dintre substratele sintetice scurte, mai utile s-au dovedit tripeptidul Z-Phe-His-Leu și tetrapeptidul Z-Pro-Phe-His-Leu, pe care enzima de conversie le degradează mai repede decît angiotensina I. Estimările fluorimetrice permit aprecierea activității dipeptidhidrolazice a enzimei pînă la 1 nmol/ml. (Bakhle, 1974). Mai greu de identificat și dozat sînt enzimele de conversie atipice din timus, tiroidă și unele surse bacteriene, cum este cazul alfa-amilazei — (Barrett și Sambhi, 1969).

## E. ANGIOTENSINAZELE

Atît plasma sanguină cît și majoritatea țesuturilor și organelor conțin, alături de renină și enzima de conversie, mari cantități de peptidaze inactivante de angiotensină denumite generic angiotensinaze. Acestea inactivează peste 50% din angiotensina circulantă în primele 3—5 minute de la formare. De aici acțiunea vasculară de scurtă durată a acestui polipeptid. Referitor la natura angiotensinazelor, Khairallah și Page (1967) au descris trei enzime inactivante plasmatice, două aminopeptidaze inactivate de EDTA și o endopeptidază inhibată de D.F.P. Spre deosebire de plasmă, hematiile conțin două angiotensinaze sensibile la acid epsilon aminocaproic și $Hg^{++}$, iar leucocitele prezintă proprietăți inactivante slabe numai în caz de leucocitoză extremă (Ryan, 1974).

Aminopeptidazele sau angiotensinaza $A_1$ și $A_2$ sînt calciudependente, exercitîndu-și acțiunea hidrolitică maximă la pH 7,4. Ele au fost găsite în fracția microsomială a multor organe și mai ales în rinichi și ficat.

Conținutul în aminopeptidaze neutre în extractele diverselor țesuturi este următorul :

*Tabel 11*

**Aminopeptidazele tisulare — (după Matsunaga și colab, 1969)**

| Țesut | Activitate per 10 ng de țesut | Proteină mg |
|---|---|---|
| Rinichi | 343 | 0,55 |
| Ficat | 309 | 0,76 |
| Splină | 175 | 0,70 |
| Plămîni | 137 | 0,30 |
| Inimă | 28 | 0,24 |
| Creier | 35 | 0,16 |
| Mușchi | 17 | 0,17 |

Scanned with OKEN Scanner

La rîndul său, endopeptidaza sau angiotensinaza B inactivează atît angiotensina II cît și analogii structurali ai acesteia, rezistenți la aminopeptidaze. Și în cazul endopeptidazei s-au descris două tipuri de enzimă prevăzute cu proprietăți catabolice asupra angiotensinei. În afara endopeptidazei plasmatice active la pH 5,5, Matsunaga (1971) a izolat o enzimă lizozomială din rinichi, dependentă de grupările SH, dar neafectată de către DFP ca prima.

Pe de altă parte, Yang și colab. (1968) au descris o angiotensinază C în cortexul renal de porc și urina umană, cu structură și proprietăți similare carboxipeptidazei A pancreatice. Aceasta este inhibată de DFP și acționează la pH optim de 5,6—5,7.

Activitatea enzimelor respective crește sau scade compensator, în funcție de nivelul angiotensinei plasmatice, în vederea inactivării ei în minutele următoare formării și lansării în circulație. Acțiunea lor inactivantă constă în transformarea octapeptidului în hepta, hexa, pentapeptide etc., concomitent cu scăderea activității biologice.

În sînge, plasmă și ser predomină acțiunea aminopeptidazelor în timp ce în rinichi au fost identificate atît aminopeptidaza microsomială cît și endopeptidaza și carboxipeptidaza (Ledingham și Leary, 1974).

Importanța deosebită a rinichiului pentru inactivarea angiotensinei a fost demonstrată de numeroși autori.

Itskovitz și Miller (1967) au arătat dealtfel că cele mai importante surse de angiotensinaze neutre și acide le constituie extractele renale, hepatice și intestinale.

Folosind o tehnică radioimunologică, Bailie și colab. (1971) au constatat că angiotensina II din vena renală apare în cantități mult mai mici decît în plasma arterială, ca urmare a extracției polipeptidului din sînge în proporție de pînă la 80% de către rinichi. Fenomenul pare a fi consecința inactivării angiotensinei și nu a fixării sale la nivelul receptorilor renali.

Injectate în vena portă, val$^5$ — Angiotensina II prezintă de asemenea o inactivare de 60—70%, iar analogul ei structural B-Asp$^1$ de 86% atît la șobolan cît și la cîine (Biron și colab., 1968). Capacitatea de degradare a angiotensinelor fiind influențată de EDTA și dimercaprol, s-a făcut presupunerea existenței a cel puțin două angiotensinaze, de tip amino și endopeptidazic, la nivelul parenchimului hepatic. În cazul intestinului, activitatea angiotensinazică maximă



Scanned with OKEN Scanner

a fost găsită în mucoasă și rețeaua capilară intenstinală. Și patul capilar periferic extrage la o singură trecere între 50—70% din angiotensina perfuzată prin artera femurală. O situație similară are loc la nivelul patului vascular coronarian, în timp ce parenchimul pulmonar prezintă o activitate neglijabilă (Biron și Campeau, 1971).

Gradul de participare a angiotensinazelor plasmatice și tisulare la inactivarea angiotensinelor naturale sau sintetice poate fi evidențiat atît in vitro cît in vivo.

Estimările in vitro constau în linii mari, din incubarea în condiții standard a unei concentrații cunoscute de angiotensină II (sau analog) cu plasmă, ser sau extract tisular, urmată de testarea activității presoare restante a polipeptidului. Pentru a se stabili tipul de peptidază implicat în procesul de inactivare a angiotensinei, se poate recurge la extracția și prepararea prealabilă de angiotensinaze pure după tehnica lui Nagatsu și colab. (1970).

Cît privește determinările pe animale anesteziate sau organe perfuzate in vivo, acestea dau indicații procentuale de ansamblu, ca și dozările in vitro, asupra pierderii angiotensinelor în timpul deplasării lor pentru o perioadă limitată de-a lungul arborelui vascular respectiv. Utilizînd ficatul și rinichiul perfuzate, Leary și Ledingham (1970) au stabilit că hidroliza ambelor angiotensine II naturale este lineară în primele 6 minute de perfuzie la o concentrație variabilă între 66 și 133 ng/ml. Adaosul de inhibitori specifici oferă informații suplimentare asupra particularităților fizico-chimice ale angiotensinazelor prezente în organul utilizat.

În funcție de intensitatea inactivării după un singur timp de circulație sau după o anumită perioadă de perfuzie, se poate aprecia capacitatea de hidroliză a angiotensinelor de către angiotensinaze.

Lipsa unei metodologii standardizate de dozare a angiotensinazelor, reduce valoarea modificărilor constatate în unele stări patologice. Dacă în diferitele forme de hipertensiune arterială nu au fost găsite variații semnificative, în schimb bolile de ficat se însoțesc în multe cazuri de creșterea angiotensinazelor plasmatice (Hickler și colab., 1963). Ciroticii în particular, prezintă o activitate enzimatică crescută, cu predominența angiotensinazei $A_1$ (Lubash și colab., 1968). În sarcină din contra, paralel cu activitatea ocitocinazei, ar crește angiotensinaza $A_2$, mai evident în trimestrul trei. Creșteri semnificative a angiotensinazelor plasmatice au obținut Itskovitz și colab. (1969) la cîinii șocați fie prin hemoragie, fie după administrare de endotoxină extrasă din E. coli. La rîndul lor, dezechilibrele ionice afectează cu precădere angiotensinazele renale. În timp ce încărcarea sodată scade capacitatea de inactivare a angiotensinei II de către rinichiul perfuzat, depleția de sodiu o crește semnificativ.

Scanned with OKEN Scanner

(Leary și Ledingham, 1970). Clearensul metabolic al angiotensinei de asemenea apare crescut la normotensivi în depleția sodată, fenomen absent la hipertensivi (Johnston și colab., citați de Ledingham și Leary, 1974). În dezacord cu aceste date, Jelinek și colab. (1971) au constatat că conținutul în angiotensinaze al homogenatelor de rinichi este mai scăzut atît la animalele cu depleție sodată cît și la cele supuse la regim hipersodat.

## BIBLIOGRAFIE


Aiken J. W., Vane J. R. — *Nature (Lond)*, 1970, **228**, 30.

Andersson-Cedergreen, E. — *J. Ultrastruct Res.*, 1959, *suppl.* **1**.

Aoyagi, H., Arakawa, K., and Izumiya, N. — *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 1968, **41**, 433.

Arakawa, K., Minohara, A., Yamada, J., and Nakamura, M., — *Biochim. Biophys. Acta*, 1968, **106**, 1968.

Arakawa, K., Nakatani M., Minohara, A., Nakamura, M. — *Biochem J.* 1957, **104**, 900.

Arakawa, K., Nakatani, M., Minohara, A., and Nakamura, M., — *Biochem. J.*, 1967, **104**, 900.

Arakawa, K., Nakatani, M., and Nakamura, M., — *Nature (London)* 1965, **207**, 636.

Bailie, M. D., Rector F. C., Seldin D. W. — *J. Clin. Invest.* 1971, **50**, 119.

Bakhle, Y. S. — *Angiotensin* — Eds. I. H. Page and F. M. Bumpus 1974, *Springer Verlag, N—Y*, p. 41.

Barajas, L., and Latta, H., : *Abstracts of Papers Presented at the Second Annual Meeting of the American Society for Cell Biology San Francisco, Cal.*, 1962, p. 7.

Barajas, L., Latta, H., : *Lab. Invest*, 1963, **12**, 257.

Barajas, L. : *Lab. Invest.* 1964, **13**, 916.

Barajas, L., and Latta, H. : *Anat. Rec.* 1965, **15**, 165.

Barajas, L., Sampson, R. J., and Latta, H. : *Fed. Proc.*, 1965, **24**, 435.

Barajas, L., and Latta, H. : *Circ Res.*, 1967, **21** (*suppl. II*), 11—15.

Barrett, J.D., Sambhi M. P. — *J. Pharmacol. exp. therap.*, 1969, **170**.

Baumbach, L., Leyssac P. P. și Skinnes S. L. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1976, **258**, 243.

Behnke, O., and Moe, H. — *J. Cell Biol.* 1964, **22**, 633.

Bellocci, M., Picardi, R., and de Martino, C. : *Z-Zellforsch. Mikro. Anat.*, 1971, **114**, 203.

Berger, C. : *Zell forsch. Mikrosck-Anat.*, 1966, **74**, 436.

Bernandis L. L., Kamura S. : *Fed Proc.*, 1963, **23**, 445.

Biava, C. and West, M. : *Amer. J. Path.*, 1965, **47**, 287.

Biava, C., and West, M. : *Amer. J. Path.* 1966, **49**, 679.


Scanned with OKEN Scanner

Cantin, M. : *Lab Invest.* 1970, 22, 558—568.
Capelli, J. P., Wesson, L. G. Ir., and Aponte, G. E. : *Amer. J. Physiol.*, 1970, **218**, 1 171.
Capreol, S. V., and Sutherland, L. E. : *Can. J. Zool*, 1968, **46**, 249.
Cession, G. — *Bull. Soc. Roy. Belge Gynec. Obstet*, 1967, **37**, 287.
Cession, G. et van Comwerberge, H. — *Patol. et Biol.*, 1968, **16**, 9—10, 589.
Carretero, O., Gross, F. — Circul. Res. 1967, **21**, *suppl. II.* 1, 114.
Chan, M. Y., and Holmes, W. N. : *Gen. Comp. Endocrinol.* 1971, **16**, 304.
Chandra, S., Hubbard, J. C., Skelton, F. R., Bernandis, L. L. — *Lab. Invest.*, 1965, **14**, 1835.
Chandra, S., Skelton, F. R., and Bernardis, L. L. : *Lab. Invest.*, 1964, **13**, 1 192.
Chester Jones, I., Henderson, I. W. Chan, D. K. O., Rankin, J. C., Wosley, W., Brown, I. I., Lever, A. F., Robertson, I. I. S., and Tree, M. : *J. Endocrinol.*, 1966, **34**, 394.
Chester Jones, I., Chan, D. K. O., and Rankin, J, C. : *J. Endocrinol.* 1969 a, **43**, 9.
Chester Jones, I., Chan, D. K. O., and Rankin. J. C. : *Endocrinol.* 1969 b, **43**, 21.
Connell G. M. and Kaley, G. : *Biol. Bull.*, 1964, **127**, 336.
Cook, W. F., and Pickering, G. W. : *J. Physiol.*, 1959, **149**, 526.
Cook, W. F. — *Kidney hormones*-edited by *J. W. Fisher*, 1971, *Academic., Press, London*, p. 117.
Coculescu M, Oprescu M. și Zăgrean, L. — *Rev. Embriol. Marihol. Embriol.* 1977, **14**, 1, 47.
Corval, P., Devaux, C., Menard, J. — *FEBS Letters*, 1973, **34**, 2, 189.
Crocker, A. D., and Munday, K. A. : *J. Physiol. (London)* 206, **323**, 1970.
Croxatto, H. and Croxatto, R. — *Science* N. Y., 1942, **95**, 101.
Crane, M. G. și Harris J. J. — *J. Lab. Clin. Med.* 1976, **87**, 6, 947—959.
Cushman, D. W., Cheung, H. S. — *Biochem. Pharmacol.* 1971, **20**, 1 673.
Dahlheim, H., Granger, P., Thurau, K. — *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 1970, **321**, 303.
Dalton, A. J. : *J. Nat. Cancer. Inst.*, 1951, **11**, 1 163.
Danihue, F. W. : *Arch. Path.* 1941, **33**, 211—222.
Danihue, F. W. : *Anat. Rec.* 1945, **96**, 536—549.
Danihue, F. W. : *Amer. J. Path.*, 1947, **23**, 906—907.
Danihue, F. W. : *Anat. Rec.* 1949, **103**, 442—449.
Danihue, F. W., and Modosser, W. G. : *Lab. Invest*, 1963, **12**, 1 228.
Davis, J. O., Carpenter, C. J., Ayers, C. R., Holman, J. E. and Bahn. C. R. — *J. Clin. Invest.* 1961, **40**, 684.
Davis, J. D., Copeland, D. L., Taylor, A. A., and Baumber, I. S. : *Amer. J. Physiol.*, 1970, **219**, 555.

Scanned with OKEN Scanner

Tobian, L. : *Circulation*, 1962, **25**, 189—192.
Tobian, L. A. : *Fed. Proc.* 1967, **26**, 48—54.
Trautschold, I., Werle, E., Schmal, A., and Hendricoff, N. G. : *Z. Physiol. Chem.*, 1966, **344**, 232.
Trimper, C. E. N. and Lumbers, E. R. : *Pflügers Arch.*, 1972, **336**, 1.
Tsuda, N., Nickerson, P. A., and Molteni, A. : *Lab. Invest*, 1971, **25**, 644.
Turrian H., — *Helv. physiol. pharmacol., Acta*, 1960, **18**, 259.
Van Songen, W. J., and van der Heljden, G. A. : *Z. Zellforsch Mikoosk Anat*, 1968, **94**, 40.
Wagemark, J., Ungerstedt, U., and Ljungvist, A. : *Circ. Res.*, 1968, **22**, 149.
Wakerlin G. E. : *Circulat. Res.* 1962, **11**, 131.
Waldhausl W. K., Lucas C. P., Conn J. W., Lutz I. H., Cohen E. L. — *Biochim. biophys. Acta*, 1970, **221**, 536.
Warren, B., Johnson, A. G., and Hoobler. S. W. : *J. Exp. Med.*, 1966, **123**, 1109.
Werle E., Vogel R., Goldel L. F. — *Arch. exp. Path. Pharmak.*, 1957, **230**, 236.
Werle E., Trautschold I., Krammer K., Schmal A. — *Hoppe Seylers Z. physiol. Chem.*, 1968, **349**, 1441.
Wetzel, E. K., Spicer, S. S. and Wollman, S. H. : *J. Cell. Biol.* 1965, **25**, 593.
Workman, R. J., McKown, M., Gregerman, R. I. — *Biochemistry*, 1974, **13**, 3029.
Zimmermann, K. W. : *Z. Mikr. Anat. Forsch*, 1933, **32**, 176.
Yang, H., Erdos, E. G., Chiany, T. S. — *Nature (Lond.)*, 1968, **218**.

Scanned with OKEN Scanner

# REGLAREA SECREȚIEI DE RENINĂ

Deși în ultimii ani cercetările privind implicațiile fiziopatologice ale sistemului renină-angiotensină s-au diversificat și aprofundat, problema controlului eliberării de renină prezintă încă suficiente piste libere pentru lansarea de noi ipoteze și eventuale confirmări. Complexitatea problemei apare și mai evidentă acum, cînd se descriu adevărate izosisteme renină-angiotensină la nivelul a numeroase structuri biologice.

Rămînînd însă în limitele clasicului sistem renină-angiotensină, cu acțiune predominent renală, în vederea menținerii fluxului sanguin, la o valoare relativ constantă și asigurării de condiții optime unei bune filtrări glomerulare, în acest capitol vor fi discutate datele existente în literatura de specialitate referitoare la reglarea secreției de renină, în paralel cu rezultatele obținute de noi atît in vivo cît și in vitro.

Datele morfo-fiziologice despre aparatul juxtaglomerular, prezentate în capitolul precedent, evidențiind complexitatea acestei formațiuni, lasă cîmp liber la numeroase supoziții în legătură cu modalitățile de reglare a sintezei și eliberării în torentul circulator a reninei, enzimă proteolitică formatoare de angiotensină.

În acest context este lesne de presupus că primele cercetări s-au consacrat urmăririi rolului variațiilor irigatului glomerular asupra acestei formațiuni secretoare de renină pentru ca ulterior să se urmărească factorii nervoși și umorali care intervin fie la nivelul polului vascular fie la cel tubular al nefronului.

## A. RELAȚII ÎNTRE FLUXUL SANGUIN RENAL ȘI ELABORAREA DE RENINĂ

În urma cercetărilor devenite clasice ale lui Goldblatt și colab. (1947) s-a presupus că principalul factor de stimulare a secreției de renină este reprezentat de ischemia renală.

Aceste prime experiențe ale grupului condus de Goldblatt, explicau producerea hipertensiunii prin constricție parțială a arterei

Scanned with OKEN Scanner

renale ca rezultat al stimulării de renină prin ischemie renală. Huidobro și Braun-Menendez (1942) au demonstrat însă că presiunea arterială a cîinelui nu crește nici prin scăderea concentrației oxigenului din mediu la 7—8% și nici prin introducerea de monoxid de carbon. De asemenea creșterea $CO_2$ la valori de 2—5% ori producerea de anoxie histotoxică ca urmare a injectării de cianură nu au modificat nivelul presional. Lipsa efectului scăderii $PO_2$ asupra eliberării de renină în experiment acut a fost confirmată și de Skinner și colab. (1964).

Oliver și Brody (1965) avansează însă supoziția că hipoxia cronică ar putea avea totuși un posibil rol în sinteza și eliberarea reninei, demonstrînd că prin acest procedeu se produce o creștere a granularității celulelor juxtaglomerulare la șobolan.

În experiențe efectuate pe rinichi de cîine izolat și perfuzat, am urmărit efectul hipoxiei asupra eliberării de renină în condițiile creșterii concentrației bioxidului de carbon (15%) din amestecul de gaz ce vine în contact cu sîngele de perfuzat (tab. 12).

*Tabel 12*

**Influența $CO_2$ asupra secreției de renină de către rinichiul de cîine, izolat și perfuzat cu sînge homolog**

| Nr. experienței | FSR (ml/min) | FRR (ng/min) | Na(mEq/1) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | plasmatic | urinar |
| 1. Înainte | 5,5 | 36,22 | 149 | — |
| După | 8,6 | 48,30 | 149 | — |
| 2. Înainte | 1,6 | 101,5 | 142 | 142 |
| După | 48,0 | 271,7 | 142 | 142 |
| 3. Înainte | 12,0 | 69,0 | 151 | 146 |
| După | 16,0 | 108,9 | 151 | 146 |
| 4. Înainte* | 2,5 | 21,0 | 172 | — |
| După | 4,6 | 56,0 | 170 | — |
| 5. Înainte* | 28,5 | 176,0 | 180 | 172 |
| După | 96,0 | 350,0 | 168 | 164 |
| 6. Înainte* | 7,11 | 60,2 | 185 | 195 |
| După | 15,0 | 127,5 | 180 | 164 |

*=experiențe efectuate în condițiile hiperosmozei ca urmare a administrării NaCl (0,3 M).

Se poate observa că, alături de modificarea debitului sanguin, urmărit în vena renală, apar variații ale fluxului de eliberare a reninei de către rinichi.

Scanned with OKEN Scanner

Datele noastre diferă de acelea obținute de Huidobro și Braun Menendez întrucît și condițiile sînt diferite. Astfel, cantitatea mult crescută a $CO_2$ din sîngele de perfuzie produce o puternică vasodilatație renală, responsabilă de creșterea fluxului sanguin în acest teritoriu.

Faptele experimentale ulterioare au adus importante precizări în acest domeniu. Astfel, Skinner și colab. (1964) au constatat că scăderea presiunii medii în artera renală, fără modificarea fluxului sanguin renal, stimulează eliberarea de renină. Se pot deci explica și circumstanțele în care hipersecreția de renină apare independent de modificările debitului renal. Perfuzînd rinichiul izolat cu debit constant, autorii mai sus citați atribuie unui mecanism baroreceptor endogen, sensibil la fluctuațiile presiunii medii din sistemul arterial, independent de presiunea diferențială și de debitul renal, responsabilitatea controlului secreției de renină. Celulele juxtaglomerulare ar acționa deci ca „stretch" — receptori care modifică rata secreției după starea de distensie a arteriolei aferente. Aceste celule ar putea percepe fie o modificare a presiunii intravasculare din arteriola aferentă (Davis, 1964), fie o alterare a gradientului de presiune transmural de-a lungul arteriolei, determinată de modificări ale presiunii intravasculare sau a celei din interstițiul renal (Tobian și colab., 1959).

De asemenea, celulele epitelioide ar fi capabile să sesizeze modificări ale tensiunii peretelui arteriolei aferente prin alterarea fie a gradientului de presiune transmurală, fie a diametrului arteriolei, în acord cu legea lui Laplace (Skinner și colab. 1964).

Pînă în ultimii ani nu au existat date evidente care să susțină existența receptorilor intravasculari capabili să răspundă la modificările de întindere ale peretelui arterial. Blaine și colab. (1972) au utilizat pentru verificarea ipotezei baroreceptoare, cîini suprarenalectomizați a căror rinichi denervați aveau filtrarea blocată prin pensarea ureterelor (stop-flow). La un astfel de preparat, macula densa era deci scoasă din circuitul funcțional, iar îndepărtarea inervației renale, ca și suprarenalectomia, excludeau intervenția catecolaminelor. În lipsa filtrării glomerulare, nu există deci flux urinar care să vină în contact cu macula densa, așa încît hemoragia sau constricția aortei nu mai erau capabile să determine variații ale încărcării cu sodiu sau modificarea concentrației acestui ion în zona respectivă. S-a observat însă, că acești rinichi cu filtrarea blocată secretau o cantitate crescută de renină ca urmare a hemoragiei acute sau a constricției aortei deasupra originii arterelor renale.

Kolff (1958) a arătat că secreția de substanță presoare renală ar putea fi crescută prin reducerea presiunii de perfuzie renală fără însă să observe diferențe în cursul perfuziei pulsatile sau nepulsatile. Skin-



Scanned with OKEN Scanner

ner și colab. (1963, 1964), măsurînd activitatea materialului vasoconstrictor în vena și artera renală în cursul constricției gradate a arterei aorte, nu găsesc de asemenea nici o modificare a eliberării de renină ca urmare a reducerii presiunii pulsatile. Eliberarea de renină nu a fost stimulată nici atunci cînd presiunea pulsatilă a fost virtual modificată prin efectul combinat al constricției aortei și vagotomiei. Realizîndu-se simultan scăderea presiunii medii și creșterea presiunii pulsatile, prin administrarea de blocante ganglionare și stimularea capătului periferic al nervului vag s-a obținut stimularea secreției de renină. De asemenea, Davis și colab. (1964) au observat o creștere a concentrației reninei în sîngele venos renal și periferic în ciuda creșterii presiunii arteriale pulsatile din cursul insuficienței cardiace experimentale, realizată prin fistulă arterio-venoasă. Ciinii respectivi prezentau însă o reducere a presiunii arteriale medii.

În aceste condiții se detașează net faptul că la nivelul rinichiului ar exista receptori specifici care răspund la variații ale presiunii arteriale medii, iar excluderea totală a intervenției variațiilor presiunii pulsatile, ca factor de reglare a secreției de renină, a fost confirmată și de rezultatele prin care s-a pus în evidență controlul reflex al secreției acestui hormon prin intermediul nervilor renali, rezultat prin stimularea zonelor reflexogene sinocarotidiene și endocardo-aortice (Bunag și colab. 1966 ; Hodge și colab., 1966 ; Haulică și colab., 1972, Petrescu 1973).

Concepția asupra existenței baroreceptorilor renali sensibili la variații ale presiunii medii a fost întrezărită cu mulți ani în urmă. însă Tobian (1960, 1962) a fundamentat-o pe baza unor date experimentale evidente. Acest cercetător a presupus că întrucît celulele juxtaglomerulare sînt localizate în media arteriolei aferente, acestea ar putea fi influențate de gradul de distensie (întindere) a peretelui arteriolar. În acest fel celulele juxtaglomerulare s-ar comporta ca „stretch" — receptori. Astfel, creșterea presiunii sanguine întinzînd respectivele celule ar inhiba secreția de renină, în timp ce scăderea presiunii ar fi factor stimulator pentru eliberarea de renină. Absența răspunsului secretor ca urmare a variațiilor presiunii pulsatile este compatibilă cu această teorie întrucît pulsul arterial ar fi considerabil amortizat la nivelul aparatului juxtaglomerular.

Pentru a putea evalua teoria barorecepției este necesar mai întîi să se definească stimulul care ar putea fi detectat. Este evident că presiunea arterială „per se" nu poate fi acceptată, întrucît celulele juxtaglomerulare sînt localizate la nivel arteriolar și nu arterial.

Scanned with OKEN Scanner

Cele mai plauzibile variante de stimul ar fi următoarele :

— presiunea intravasculară din arteriola aferentă ;

— presiunea transmurală în arteriola aferentă ;

— tensiunea celulelor juxtaglomerulare.

Factorii care ar putea să modifice mărimea acestor trei stimuli posibili sînt următorii :

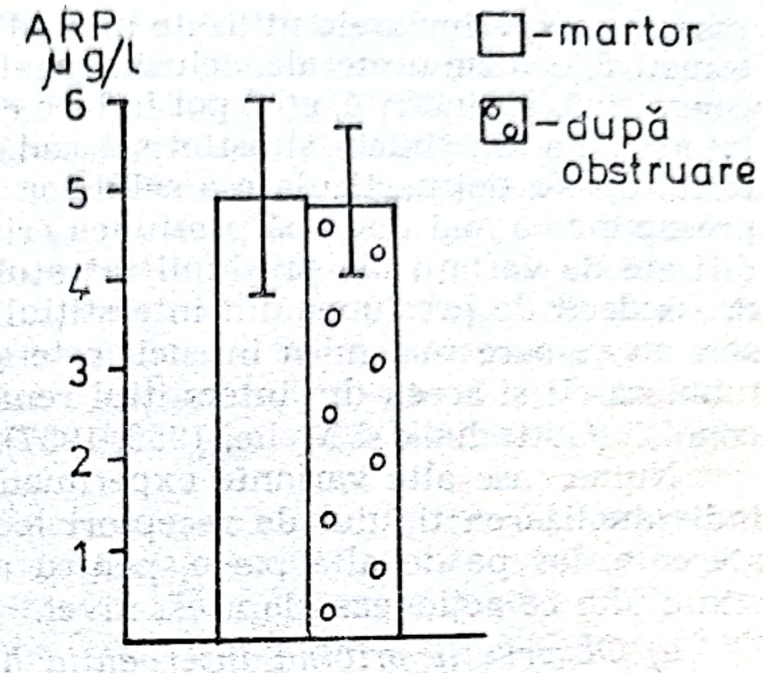



*Figura 7*
*Influența obstruării carotidelor asupra activității reninei plasmatice.*

1) Presiunea sîngelui arterial

O modificare a presiunii arteriale, care ar duce în mod evident la schimbări în direcții similare a presiunii intravasculare din arteriola aferentă, a presiunii transmurale și a tensiunii peretelui arteriolar. Totuși, nu este necesar ca această situație să fie întrunită de fiecare dată întrucît, modificarea presiunii arteriale poate fi redusă sau din contra amplificată la nivelul celulelor juxtaglomerulare prin stimularea activă a tonusului arteriolei aferente.

2) Tonusul activ al arteriolei aferente

Este cunoscut faptul că presiunea de la nivelul celulelor juxtaglomerulare reflectă în mare parte activitatea celulelor musculare din peretele arteriolei aferente. Creșterea eliberării de renină spre exemplu, se acompaniază de scăderea presiunii arteriale (așa cum se întîmplă în cursul privării de sodiu) și nu poate prin ea însăși să probeze teoria baroreceptorilor, întrucît ignoră modificările posibile de tonus ale arteriolei aferente. Constricția arteriolei aferente ar putea avea un „stretch" — efect asupra celulei granulare similar cu acela provocat de scăderea presiunii arteriale (Lowe, 1964).

3) Presiunea interstițială renală

Prin determinări directe s-a stabilit că presiunea din interstițiul rinichiului rămîne relativ constantă în cursul a numeroase condiții fiziologice, așa încît presiunea transmurală va suferi variații direct proporționale cu presiunea intravasculară. Totuși numeroase

Scanned with OKEN Scanner

manevre experimentale utilizate în studiul eliberării reninei (diureză osmotică, ocluzie ureterală, ocluzia venei renale, insuficiență cardiacă congestivă, perinefrită, etc.) pot induce creșteri evidente ale presiunii interstițiale din rinichi și astfel să scadă presiunea transmurală. Datorită dispoziției particulare a celulelor juxtaglomerulare, s-ar putea presupune că mai degrabă presiunea critică extravasculară ar fi modificată de variații ale presiunii intratubulare de la nivelul maculei densa decît de presiunea din interstițiul renal. De fapt, aceste precizări au valoare mai mică întrucît este știut că atît presiunea intratubulară cît și aceea din interstițiul renal apar în general în aceleași condiții (Gottschalk și Mylle, 1956, 1957).

Numeroase alte variante experimentale au fost utilizate pentru individualizarea tipului de receptori localizați în peretele arteriolei aferente, iar pe de altă parte, pentru a contura mai precis natura stimulului ce acționează la acest nivel.

a) *Observații privind intervenția hemoragiei și a hipotensiunii sistemice.*

Modificările debitului sanguin renal se însoțesc de regulă, de eliberarea uneia sau mai multora din substanțele intrarenale active (Peart, 1975).

Hipotensiunea apărută ca urmare a hemoragiei acute determină creșterea secreției de renină la cîine (Dexter și colab., 1943 ; Hamilton și Collins, 1942 ; Brown și colab., 1966 ; Regoli și Vane, 1966 ; Sapirstein și colab. 1941 ; Scornik și Paladini, 1964 ; Huidobro și Braun-Menendez 1942), șobolan (Ziegler și Gross 1964) și iepure (Mc Kenzie și colab. 1966). De asemenea, hipotensiunea indusă prin injectarea de histamină (Hamilton și Collins, 1942) sau manipularea intestinului subțire (Huidobro și Braun-Menendez, 1942) stimulează secreția reninei la cîine, cum de altfel se observă și la om în urma injectării de nitroprusiat (Ueda și colab. 1966). Aceste date pledează în favoarea ambelor teorii, atît a eficacității baroreceptorilor cît și a receptorilor maculari.

Brown și colab. (1966) a găsit că extravazarea a 500 ml sînge la om (cantitate ce nu este capabilă să producă o scădere a presiunii arteriale) blochează efectul de creștere a eliberării de renină la subiecți în decubitus dorsal. Din contra, Bunag și colab. (1966) au demonstrat că hemoragia lentă (15—20 ml/kg) produce o creștere a secreției de renină chiar în absența scăderii presiunii arteriale. Augmentarea secreției de renină poate fi însă prevenită sau substanțial redusă prin administrare de tetraetilamoniu sau infiltrația hilului renal cu lidocaină. Experimente similare au fost publicate de Hodge și colab. (1966) care a avut drept parametru de studiu angiotensina plasmatică și nu renina.

Scanned with OKEN Scanner

Ca fapt comun de constatare, în urma experiențelor respective, a rămas observația că, la cîini, hemoragia induce o creștere marcată a eliberării de renină cu toate că presiunea arterială rămîne nemodificată sau se produce o neglijabilă reducere a ei și că anestezia nervilor renali previne acest efect. Reiese deci clar că răspunsul reninic în aceste condiții este mediat în mod cert de sistemul nervos simpatic.

A apărut, în aceste circumstanțe, întrebarea : nervii renali mediază direct eliberarea reninei sau amplifică semnalul perceput de celulele juxtaglomerulare sau maculare ? Interpretarea acestor date ar fi posibilă dacă s-ar urmări simultan fluxul sanguin renal, fluxul filtrării glomerulare, excreția de sodiu și compoziția lichidului intratubular.

Unele date experimentale scot în evidență că nervii renali pot juca un rol esențial în hemoragia nehipotensivă, (Hamilton și Collins, 1942 ; Huidobro și Braun Menendez 1942 ; Bunag și colab., 1966). Paladini și Scornik au publicat însă rezultatele experiențelor în care au utilizat blocanți ganglionari cu efect hipotensor fără însă ca secreția de renină să fie modificată, iar Kaneko a observat că administrarea blocantelor ganglionare la om nu abolește răspunsul reninic la hipotensiune indusă de nitroprusiat ci doar îl reduce (citat Vander 1967).

b) *Efectul scăderii acute a presiunii arteriale în artera renală*

Scăderea locală a presiunii arteriale la nivelul rinichiului poate fi realizată folosind mai multe tehnici : utilizarea unei pompe de perfuzie renală, constricția parțială a aortei, introducerea în aortă a unui dispozitiv gonflabil pînă în apropierea arterei renale, etc.

Întrucît aceste procedee nu modifică presiunea arterială sistemică a animalului de experiment, reflexele cardiovasculare extrarenale, care ar putea altera răspunsul receptorilor localizați în structura rinichiului sînt îndepărtate.

Numeroase date experimentale au pus în evidență la cîini anesteziați o creștere a secreției de renină ca urmare a reducerii locale a presiunii sanguine (Divry — 1951 ; Kolff — 1958 ; Lever și Peart — 1962 ; Skinner și colab., 1963 ; Skinner și colab., 1964 ; Vander și Miller — 1964 ; White — 1965).

Astfel, Skinner și colab. (1964) au precizat că receptorii aparatului juxtaglomerular sînt sensibili chiar la reduceri mici (10 mm Hg) ale presiunii arteriale renale.

Făcînd apel la una din tehnicile menționate anterior, am urmărit rolul variațiilor presiunii sanguine în mecanismul de secreție al reninei în condițiile rinichiului de cîine, izolat și perfuzat cu sînge homolog. Utilizarea unei astfel de tehnici deși scoate rinichiul de sub orice influență nervoasă și umorală ce ar putea interveni în condițiile lucrului pe rinichi in situ, ridică numeroase probleme care ar

Scanned with OKEN Scanner

putea denatura profund interpretarea rezultatelor. Trebuie semnalat chiar de la început că recoltarea sîngelui necesar perfuziei acestui preparat trebuie realizată în asemenea condiţii încît să se înlăture la maximum posibil acţiunea sa vasoconstrictoare. Nizet şi colab. (1967) au precizat că aceste substanţe vasoconstrictoare sînt eliberate de hematii în condiţiile unei agitări a sîngelui dar mai ales prin hemoliză. Pentru a se evita constricţia renală, Nizet şi Cuypers (1967) au precizat că este necesar să se satisfacă următoarele condiţii experimentale :

1) perfuzia artificială trebuie să înceapă cu sînge heparinat, proaspăt, prelevat în mai puţin de două minute, timp în care hematiile nu au eliberat încă materialul vasoconstrictor, în aşa măsură încît să provoace vasoconstricţie renală semnificativă ;

2) cantitatea de sînge utilizat în sistemul pompă-oxigenator să nu depăşească volumul ce ar putea trece în totalitate prin rinichi în decursul a două sau trei minute. În acest fel, factorii vasoconstrictori eliberaţi, inevitabil, de hematii sînt neutralizaţi pe măsură ce sînt generaţi ;

3) în sistemul pompă-oxigenator, agitaţia sîngelui trebuie să fie cît mai mică, în scopul de a se reduce cît mai mult posibil eliberarea acestor factori vasoconstrictori.

Astfel realizate condiţiile experimentale, am urmărit să obţinem o urină care nu corespunde unui simplu ultrafiltrat glomerular şi în care raportul dintre concentraţia urinară şi cea plasmatică pentru K şi uree să fie mai mare de 1, iar pentru glucoză subunitar.

Dispozitivul de perfuzie utilizat de noi are posibilitatea să regleze prin pompa sa volumul de sînge expulzat, iar pentru amortizarea şocurilor primite de sînge în timpul pompării am intercalat în circuit un sistem special cu pereţi elastici (fig. 8).

După pregătirea aparatului de perfuzie se recoltează rinichiul avînd în vedere ca timpul de întrerupere a circulaţiei sanguine prin rinichi să nu depăşească 3 minute. Presiunea utilizată în mod obişnuit a fost între 110—120 mm Hg.

Experimentul a fost început de fiecare dată cînd debitul sanguin instalat era normal, apreciat a fi în jurul valorii rezultate în următorul calcul : $P \times 3{,}5 \times 2{,}5$, unde :

P = greutatea rinichiului ;
3,5 = debitul sanguin normal/gr. de ţesut renal/minut ;
2,5 = timpul maxim cerut pentru ca toată masa sanguină să treacă o dată prin rinichi.

Activitatea reninei plasmatice în sîngele recoltat din vena renală la presiune de perfuzie de 120 mm Hg a avut valoarea de $29{,}55 \pm 3{,}72$ micrograme/l. Ridicarea nivelului presional în sistemul de perfuzie

Scanned with OKEN Scanner

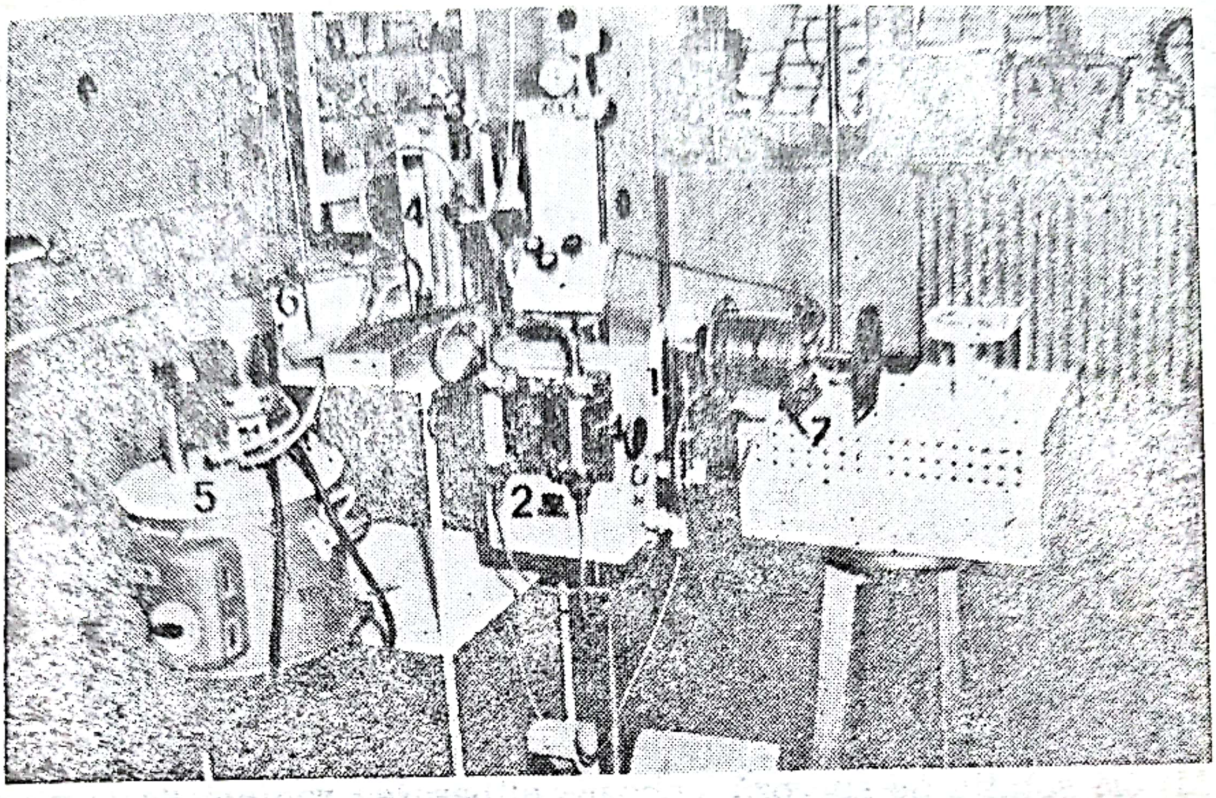



*Figura 8*

*Instalația de perfuzie a rinichiului izolat*

1. rezervor de sînge ; 2. pompă digitală ; 3. dispozitiv de amortizare mecanică ; 4. manometru ; 5. ultratermostat ; 6. rinichiul izolat ; 7. oxigenator.

la 170 mm Hg este însoțită de scăderea ARP, în timp ce coborîrea presiunii la 70 mm Hg, a indus creșterea valorilor reninei (fig. 9). De remarcat că atît efectul stimulator al hipopresiunii cît și cel inhibitor al presiunii sistemice crescute apare și la rinichiul recoltat de la animalele tratate în prealabil cu reserpină sau după introducerea ouabainei (0,3 M) în sîngele de perfuzie.

În toate modelele experimentale prezentate pot fi incriminați drept receptori atît celulele juxtaglomerulare cît și cele din structura maculei densa, întrucît scăderea presiunii de perfuzie pînă la 90 mm Hg determină o scădere semnificativă atît a fluxului de filtrare glomerulară (Vander și Miller 1964, White 1965) și în mod invariabil reducerea excreției de sodiu. Se observă deci existența unei corelații inverse între excreția de sodiu și concentrația reninei din sîngele venos renal.

Pe acest fond de scădere a presiunii din artera renală și creșterea încărcării cu sodiu a maculei densa, Vander și Miller (1964) au administrat diferite diuretice osmotice (uree, manitol, clorotiazidă și acetazolamidă). Toate aceste diuretice previn sau readuc la nivelul de bază creșterea secreției de renină. White (1965) a demonstrat că injecția

Scanned with OKEN Scanner

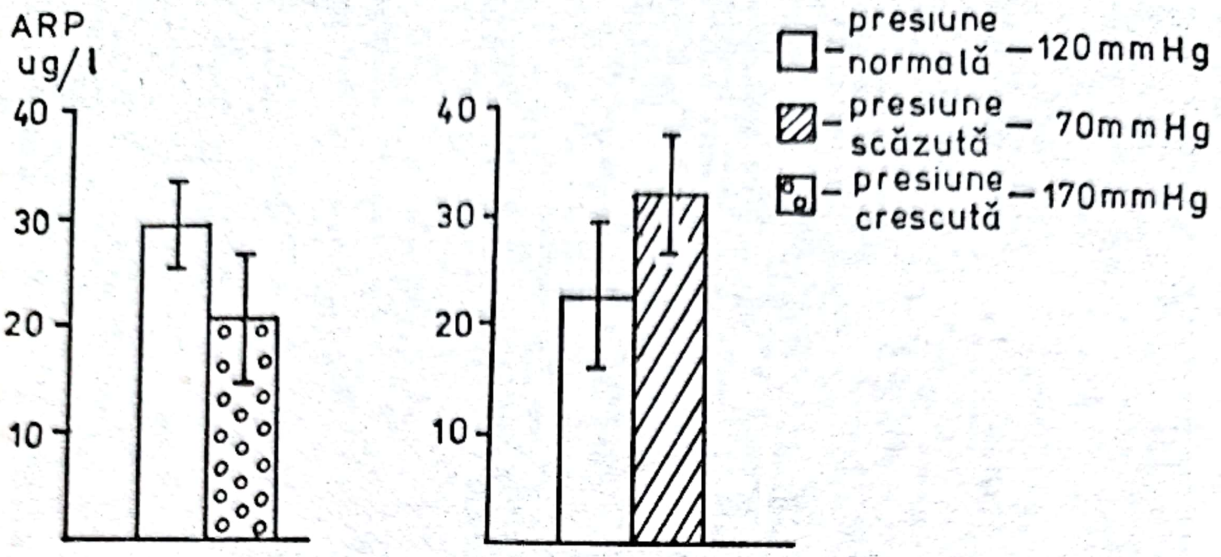



*Figura 9*

*Variații ale ARP în funcție de presiunea de perfuzie a rinichiului izolat*

de mercaptomerin sau introducerea direct în artera renală de NaCl (1 M) ori soluție de sucroză, coboară eliberarea reninei de la nivele ridicate, realizate prin reducerea presiunii arteriale în rinichi. Scăderea secreției de renină în aceste condiții nu este consecința efectului baroreceptor întrucît ea apare chiar atunci cînd presiunea în artera renală este de 80—90 mm Hg. Rămîne posibilitatea ca diureticile să intervină în mecanismul „stretch"-recepției, producînd fie o dilatare a arteriolei aferente fie o reducere a presiunii interstițiului renal. Există însă numeroase date care pun în evidență faptul că diureticele osmotice cresc presiunea interstițială renală (Gottschalk și Mylle — 1957 ; Thurau și Henne, 1964) și scad presiunea transmurală a vaselor (Thurau și Henne, 1964). Deci, în acord cu teoria barorecepției aceste substanțe ar trebui mai degrabă să stimuleze secreția reninei decît să o scadă.

În legătură cu modificările tonusului arteriolei aferente, mai mulți cercetători au observat după administrarea diureticelor, apariția unui fenomen de vasodilatație. Totuși Vander și Miller (1964) au descris o suprimare a eliberării de renină în cursul diurezei osmotice fără modificări semnificative ale fluxului plasmatic renal, în timp ce presiunea de perfuzie s-a menținut la o valoare aproximativ constantă de 90 mm Hg.

Se pare că vasodilatația apare ca rezultat al unui reflex miogenic inițiat de reducerea presiunii vasculare transmurale, asociată la diureza osmotică (Gilmore, 1964 ; Nash și Selkurt, 1964 ; Thurau și Henne, 1964). Este de asemenea bine stabilit că reducerea presiunii de perfuzie renală pînă la 80—90 mm Hg determină o vasodilatație mio-

Scanned with OKEN Scanner

genă maximală și că în aceste condiții creșterea presiunii interstițiale nu va permite un nou episod vasodilatator (Thurau și Henne 1964, Thurau și Kramer, 1959). Ori, în condițiile presiunii de perfuzie de 80—90 mm Hg și diureză osmotică, Vander și Miller (1964) au observat la cîine o marcată reducere a fluxului plasmatic renal, probabil indusă de creșterea rezistenței venoase, ca urmare a sporirii presiunii tisulare (Thurau și Henne, 1964). Cu toată această reducere a fluxului plasmatic renal, acești autori au observat însă o scădere a secreției de renină.

Dacă ar fi să rezumăm rezultatele acestor date experimentale s-ar putea trage concluzia că diureticele osmotice inhibă eliberarea de renină prin reducerea presiunii în artera renală fără a se putea invoca modificări de hemodinamică, constituind astfel un argument ce înlătură intervenția baroreceptorilor intrarenali în evoluția acestui proces. Din contra, aceste observații validează teoria maculei densa întrucît diureticile respective cresc încărcarea cu sodiu a celulelor tubulare din această regiune, în ciuda scăderii presiunii arteriale. Totuși, Vander (1965) arată că nu se poate îndepărta complet teoria baroreceptoare care ar fi mascată printr-un input inhibitor mai puternic la nivelul receptorilor maculari. În acest sens se pot prezenta datele obținute de Tobian (1959) care a descris o degranulare a celulelor juxtaglomerulare la șobolani după două ore de perfuzie cu presiune ridicată.

În seria experiențelor ce tind să elucideze problema mecanismului secreției de renină se înscriu și cele ale grupului condus de Abe (1973) care au urmărit secreția de renină în paralel cu distribuția fluxului sanguin în zona corticală a rinichiului în condiții de variație a presiunii din artera renală.

Este cunoscut faptul că în condiții de perfuzie a rinichiului, la presiunea normală, fluxul sanguin este net diferit în partea externă față de zonele cele mai profunde ale corticalei. Reducerea presiunii de perfuzie la 100 mm Hg nu modifică fluxul sanguin în nici o regiune. Scăderea ei sub limitele de manifestare a fenomenului de autoreglare (75 mm Hg) determină modificări semnificative ale fluxului sanguin de-a lungul tuturor regiunilor corticale (fig. 10). Astfel, în timp ce în porțiunea externă fluxul sanguin scade profund, în zona corticală internă apar creșteri ale acestuia. Deci între valori presionale de 100—75 mm Hg, deși există o redistribuție a debitului sanguin între diferitele porțiuni ale zonei corticale, fluxul sanguin urmărit per organ rămîne în limite normale datorită fenomenului de autoreglare.

Activitatea reninei plasmatice, urmărită în sîngele arterial și în cel recoltat din vena renală, rămîne relativ constantă în condiții de

Scanned with OKEN Scanner

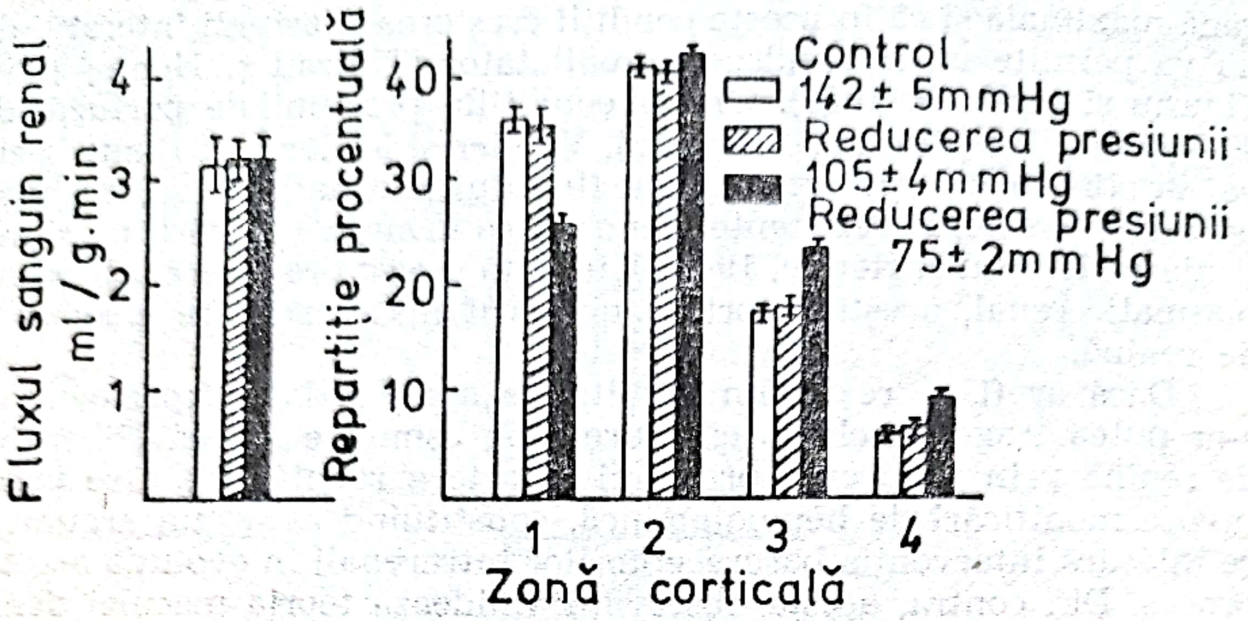



*Figura 10*

*Distribuția procentuală a fluxului sanguin renal în condiții de presiune de perfuzie normală și scăzută.*

perfuzie a rinichiului la o presiune de 100 mm Hg, dar cunoaște o puternică creștere cînd se scade presiunea din artera renală la 75 mm Hg. După 10 minute de la ridicarea constricției aortice, RSR (rata de secreție a reninei) revine la valorile de control (fig. 11).

Datele obținute de Abé și colab. (1973) deși nu sînt în acord cu acelea publicate de Skinner, Mc Cubbin și Page (1964), care arătaseră că eliberarea reninei se modifică chiar la reducerea presiunii doar cu 5—10 mm Hg, le confirmă pe acelea publicate de Fojas și Schmid (1970).

Faptul că modificările distribuției fluxului sanguin intrarenal se acompaniază de creșterea producției de renină doar la valori ale presiunii de perfuzie de 75 mm Hg, cînd totuși autoreglarea fluxului sanguin renal mai funcționează, sugerează existența unei interrelații între distribuția intrarenală a sîngelui și eliberarea de renină.

Această părere este susținută și de distribuția inegală a reninei, care este în cantitate mai mare la periferia cortexului renal decît în zona juxtamedulară. Deci, în condițiile scăderii presiunii de perfuzie a rinichiului de la 100 la 75 mm Hg se produce ischemia zonelor corticale externe (bogate în renină), determinînd o stimulare a secreției de renină (Grandchamp și colab. 1971). În acest sens, Blaufox și colab. (1970) au arătat că în contextul hipertensiunii esențiale este importantă corelația care se stabilește între reducerea fluxului sanguin renal din zona corticală și nivelul de creștere a secreției de renină.

Abe și colab. (1973) au arătat că reducerea presiunii de perfuzie pe fond de ocluzie ureterală completă produce creșterea secreției de

renină fără să apară nici-o modificare a fluxului sanguin. Aceste rezultate sugerează posibilitatea stimulării baroreceptorilor din media arteriolelor aferente, activînd mecanismul intrarenal de reglare a elaborării de renină.

Conform teoriei baroreceptoare (Skinner și colab., 1964) scăderea presiunii transmurale sau a presiunii arteriale, deci și a tensiunii pereților vasculari, produce stimularea eliberării de renină. Datele publicate de Abe și colab. (1973) pun în evidență însă lipsa oricărei modificări semnificative a RSR în timpul reducerii presiunii de perfuzie între 142—105 mg Hg cu toate că se produce scăderea atît a presiunii transmurale ctî și a tensiunii peretelui arteriolar.

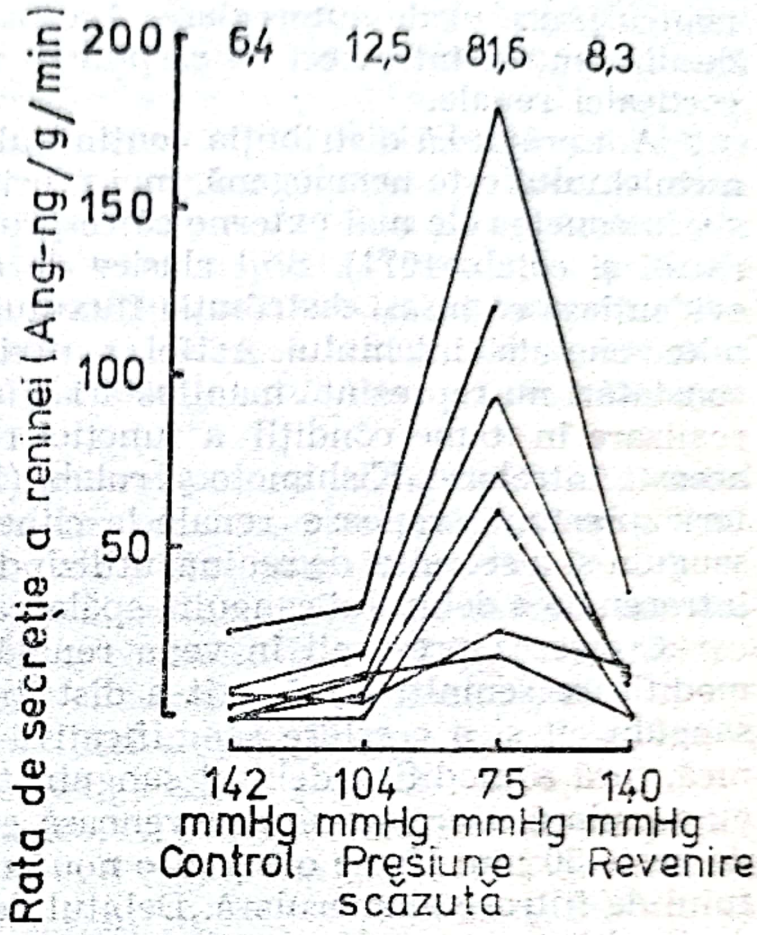



*Figura 11*
*Efectul scăderii presiunii de perfuzie a rinichiului de cîine asupra ratei de secreție a reninei.*

Deși rezultatele obținute în condițiile experimentale mai sus menționate nu se pot explica prin clasica teorie a barorecepției, un fapt rămîne clar și anume, că fenomenul de autoreglare a fluxului sanguin zonal este prezent. În această situație se produce o vasodilatație maximă în zona externă fără a fi însoțită de nici o modificare a fluxului sanguin în zona profundă a corticalei.

Dacă însă presiunea de perfuzie este redusă și mai mult (75 mm Hg), în afara limitelor de funcționare a mecanismului de autoreglare, fluxul sanguin în zona externă scade explicînd astfel stimularea secreției de renină. În sprijinul acestei păreri, Abe citează și următoarea constatare ; administrarea de acetilcolină abolește fenomenul de autoreglare, iar pe acest fond reducerea presiunii stimulează secreția de renină.

Aceste constatări pun în evidență că redistribuția fluxului sanguin renal din cursul reducerii presiunii de perfuzie nu este specifică

pentru procesul de autoreglare. Acesta ar fi mai degrabă dependent de diferențele intrinseci de răspuns a vaselor din anumite zone ale corticalei renale.

Am arătat că distribuția conținutului în renină în zona corticală a rinichiului este neomogenă, mai precis că există un gradient regresiv în zonele cele mai externe către profunzimea acestei regiuni (Horiuchi și colab. 1971). Sînt clasice de asemenea și observațiile care evidențiază că însăși distribuția fluxului sanguin este diferită în anumite zone ale rinichiului. Astfel, s-a ivit întrebarea dacă aceste două constatări nu reprezintă manifestări diferite ale aceluiași fenomen de realizare în bune condiții a funcției renale. Pentru a răspunde la această întrebare, Kishimoto și colab. (1973) au studiat efectele creșterii presiunii venoase renale la cîine asupra distribuției debitului sanguin și a secreției de renină, utilizînd pentru urmărirea distribuției intrarenale a debitului sanguin, spălarea cu $^{133}$Xenon.

Creșterea presiunii în vena renală la 30 mm Hg antrenează o modificare semnificativă atît a distribuției intrarenale a debitului sanguin cît și o creștere semnificativă a debitului de secreție reninică, fără a modifica debitul sanguin total și nici fluxul de filtrare glomerulară. Dacă presiunea venoasă este ridicată din nou la valori de peste 30 mm Hg se observă o nouă redistribuire regională a debitului de filtrare glomerulară. Debitul de secreție al reninei (produsul dintre diferența arterio-venoasă renală a ARP și debitului plasmatic renal) crește semnificativ atunci cînd presiunea venoasă renală crește între 20—50 mm Hg. Se observă deci această corelație semnificativă între secreția de renină și redistribuirea fluxului sanguin renal dinspre zona externă către cea internă a cortexului renal fără însă a se putea preciza dacă aceste modificări de hemodinamică intrarenale stimulează direct eliberarea reninei.

## B. ROLUL MACULEI DENSA ÎN STIMULAREA ELIBERĂRII DE RENINĂ

Analizînd dispoziția diferitelor componente care intră în structura aparatului juxtaglomerular, numeroși cercetători au presupus că macula densa ar îndeplini rolul principal în mecanismele de reglare a secreției de renină.

Deși există numeroase controverse, foarte multe date experimentale presupun că rata filtrării glomerulare ar fi controlată prin excitațiile determinate de variații ale concentrației lichidului ce scaldă macula densa și transmise apoi celulelor juxtaglomerulare. Observațiile ar înclina și mai mult în această direcție dacă se acceptă și supoziția că renina este sintetizată mai degrabă de către celulele maculare decît în cele juxtaglomerulare (Bing și Kazimierczak, 1962).

Scanned with OKEN Scanner

Rezultatele obținute în urma studiilor anatomice și histochimice care sugerează interrelațiile dintre macula densa și secreția de renină ar putea fi sumarizate astfel :

1. Studii efectuate cu microscopul optic cît și electronic au pus în evidență legăturile intime ce se stabilesc între celulele din zona maculei densa și cele juxtaglomerulare, care nu ar fi separate decît printr-o membrană bazală incompletă. La aceste constatări s-au adăugat acelea privind existența punților citoplasmatice intercelulare, lăsîndu-se astfel supoziția că macula densa ar fi capabilă să faciliteze contactul direct sau mediat al lichidului tubular cu celulele granulare.

2. Mc Manus (1944) a demonstrat pentru prima dată că aparatul Golgi al celulelor maculare nu are o situație obișnuită, fiind dispus de obicei spre polul bazal și foarte rar spre zona luminală ;

3. În urma studiilor histochimice intreprinse pe numeroase modele experimentale s-a stabilit o corelație pozitivă între granularitatea celulelor juxtaglomerulare și activitatea enzimelor șuntului hexozo-monofosfat la nivelul maculei densa (Brown și colab., 1966 ; Fisher, 1961 ; Hess și Pearce, 1964 ; Higgins și colab., 1964).

4. S-a constatat, de asemenea, că granularitatea celulelor juxtaglomerulare la șoarece are aspectul întîlnit la adult încă din a treia săptămînă de viață intrauterină, timp în care se produce și maturarea ansei Henle (Friedberg, 1965). Aceste observații au permis elaborarea ipotezei unei posibile relații funcționale între secreția de renină și funcționarea ansei Henle.

5. Barajas și Latta (1963) au evidențiat la șobolani suprarenalectomizați apariția de corpi citoplasmatici denși la nivelul maculei densa concomitent cu creșterea granularității juxtaglomerulare.

6. Reeves și colab. (1963) au descris procesul de creștere a înălțimii celulelor maculare la pacienți cu ciroză la care se asociază modificarea lor hidropică. Reeves și Sommers (1965) au evidențiat creșterea taliei acestor celule corelată reciproc cu excreția urinară a sodiului sau după restricție totală de apă timp de 24 ore. Brown și colab. (1966) au descris de asemenea o hipertrofie a celulelor maculare după constricția arterelor renale la iepure.

Toate aceste observații morfologice și histochimice au susținut rolul primordial al maculei densa în controlul secreției de renină. Factorii des incriminați în stimularea acestei formațiuni au fost fie osmolaritatea lichidului tubular fie concentrația sodiului. Supozițiile respective au fost ulterior verificate prin studii de micropuncție tubulară care au scos în evidență un fapt nou și anume ca înainte de tubul distal, osmolaritatea și concentrația sodiului sînt mai scăzute decît sodiul plasmatic (Giebisch și Windhager, 1964 ; Gottschalk și Mylle,

Scanned with OKEN Scanner

1959—1964 ; Wirz, 1956). Această situaţie este rezultatul proprietăţilor funcţionale particulare ale diferitelor segmente nefronale, ştiut fiind că ramul ascendent al ansei Henle permite reabsorbţia activă a acestui ion, în timp ce pentru apă este impermeabil. Trebuie însă de menţionat că există unele date obţinute tot prin studii de micropuncţie care nu validează teoria osmolarităţii sau a concentraţiei sodiului. În acelaşi timp, funcţionarea în contracurent a structurilor medulare renale nu este încă suficient de bine clarificată pentru a putea afirma cu certitudine în ce mod variaţiile de compoziţie a fluidului tubular pot induce prin intermediul maculei densa modificarea secreţiei de renină. Aceste aspecte ale problemei sînt mai bine ilustrate prin rezultatele realizate în cursul diurezei osmotice. Administrarea de soluţie hipertonică de manitol determină o creştere a osmolarităţii în porţiunea iniţială a tubului distal (Gottschalk şi Mylle, 1959 ; Ullrich şi colab., 1963), în timp ce soluţia hipertonică de NaCl reduce osmolaritatea la acest nivel, ca urmare a antidiurezei realizate (Gottschalk şi Mylle, 1959). Deoarece se cunoaşte că atît soluţia hipertonă de manitol cît şi aceea de NaCl inhibă eliberarea reninei (Vander şi Miller, 1964), se înclină către părerea că stimulul adecvat pentru macula densa este reprezentat de osmolaritatea lichidului ce scaldă această structură.

Rezultatele privind implicaţiile concentraţiei sodiului în segmentul iniţial al tubului distal sînt de asemenea neclare. Intuitiv s-ar putea presupune că perfuzia cu soluţie hipertonă de NaCl ar determina creşterea concentraţiei sodiului în porţiunea iniţială a tubului distal, ceea ce de fapt nu se realizează. Se observă doar o creştere încărcării cu sodiu, în timp ce concentraţia sa rămîne nemodificată sau din contra scade (Giebich şi colab., 1964). Rezultate similare s-au obţinut şi prin utilizarea soluţiei de glucoză şi manitol (Gottschalk şi Mylle, 1959).

Întrucît toate aceste diuretice erau cunoscute ca inhibitori ai secreţiei de renină (Vander şi Miller, 1964), ele au servit ca material pentru Thurau şi Schnermann la elaborarea ipotezei că eliberarea reninei variază direct proporţional cu concentraţia sodiului la nivelul maculei densa (Thurau, 1964 ; Thurau şi Schnermann, 1965). Pentru a aduce date în plus, care să confirme această supoziţie, Thurau a imaginat un model experimental care utiliza perfuzia porţiunii iniţiale a tubului distal cu soluţii de compoziţie diferită prin intermediul unei micropipete. Astfel, ei au observat că introducerea de clorură sau bromură de sodiu izotonică la acest nivel induce colaps rapid în sectorul proximal al aceluiaşi nefron. Fenomenul respectiv a fost interpretat ca fiind rezultatul eliberării locale de renină cu formarea de angiotensină şi oprirea filtrării glomerulare. Din contra, utilizarea

Scanned with OKEN Scanner

unei soluții equiosmolare de manitol nu a indus colaps și nici chiar clorura de sodiu dacă rinichii erau lipsiți de renină, prin încărcare sodată sau nefrectomie unilaterală. Din nefericire, pentru ipoteza lui Thurau există și o altă posibilitate pentru explicarea colapsului proximal observat în cursul experimentelor anterioare. Astfel, Courtney și colab. (1966) au perfuzat ansa Henle cu soluție izotonică de NaCl și au observat că, concentrația sodiului în porțiunea inițială a tubului distal variază direct proporțional cu rata de perfuzie. Datele respective par să vină în contradicție cu acelea obținute prin micropuncție. Diferențele ce apar ar fi rezultatul variației concentrației și ratei de perfuzie a acestor ioni. De fapt teoriile privind rolul osmolarității lichidului tubular sau concentrației sodiului de la acest nivel rămîn doar simple speculații.

O serie de alte date experimentale demonstrează că secreția reninei poate fi modificată și prin variații cantitative ale lichidului ce scaldă macula densa, ca urmare a modificării balanței lichidiene a organismului și perturbării funcției cardiovasculare. În acest sens se înscriu experiențele care au folosit metoda micropuncției la șobolani și cîine și care au precizat că :

a) scăderea fluxului sanguin renal, ca urmare a constricției arterei renale, a arterei aortă sau reducerea volumului plasmatic, determină o diminuare a ratei de perfuzie a tubului proximal (Dirks și colab., 1965 ; Glabman și colab., 1965 ; Rector și colab., 1966 ; Watson, 1966) ;

b) expansiunea volumului extracelular ca urmare a perfuziei cu soluție izotonică sau hipertonică de clorură de sodiu, determină, din contra, în mod obișnuit, creșterea RFG (rata de filtrare glomerulară) și astfel s-ar putea reduce reabsorbția fracției proximale de sodiu (Courtney și colab., 1965 ; Dirks și colab., 1965 ; Divry, 1951 ; Watson, 1966) ;

c) modificarea balanței sodate sau a funcției aparatului cardiovascular în măsură să realizeze creșterea RFG și astfel să scadă reabsorbția proximală a sodiului va spori fluxul ionului respectiv la nivelul capătului inițial al ansei Henle și astfel va diminua încărcarea sodată a ansei Henle ;

d) modificările respective sînt însă parțial stopate, întrucît segmentul ascendent al ansei este capabil să-și ajusteze rata de transport în funcție de încărcarea cu sodiu ce i se prezintă (Courtney și colab., 1965, Giebisch și Windhager, 1964 ; Ullrich și colab. 1963 ; Windhager și Giebisch, 1961). Totuși, compensarea este incompletă și cantitatea de sodiu care vine în contact cu macula densa este modificată. Astfel, Landwehr, Schnermann, Klose și Giebisch (citat Vander, 1967) au arătat că reducerea ratei de filtrare glomerulară (RFG) la șobolan prin

Scanned with OKEN Scanner

clamparea arterială induce o scădere totală a sodiului furnizat porțiunii inițiale a tubului distal ;

e) prin anumite mecanisme, încărcarea cu sodiu a maculei densa va fi detectată, realizîndu-se astfel o relație de reciprocitate între încărcarea sodată și eliberarea de renină (Vander, 1967). Thurau și Schnermann (1965) au ajuns la concluzii diametral opuse. Ei consideră că încărcarea cu sodiu scade secreția de renină. În acest context autorii respectivi au explicat fenomenul de autoreglare a fluxului sanguin renal și a filtratului glomerular de către angiotensina formată în exces în urma creșterii RFG. Aceste rezultate vin în contradicție cu datele obținute în experiment acut pe animale cu constricția arterei aorte sau arterei renale și care prezentau o reducere a presiunii în artera renală, însoțită de creșterea secreției de renină. Trebuie subliniat că validitatea teoriei lui Thurau cu privire la fenomenul de autoreglare avînd ca traductor macula densa, iar ca stimul ionul de sodiu este foarte importantă pentru înțelegerea acțiunii stimulilor specifici la acest nivel. Este posibil ca celulele maculare să poată detecta variații ale încărcării cu sodiu prin modificarea conținutului ionic intracelular. Așa se pot interpreta datele mai sus citate în care transportul sodiului în tubul proximal și ramul ascendent al ansei Henle este direct proporțional cu încărcarea sodată ce li se prezintă. Dacă macula densa funcționează de aceeași manieră, reabsorbția de sodiu și concentrația intracelulară a ionului respectiv pot să se modifice direct proporțional cu încărcarea totală cu acest ion și mai puțin probabil în funcție de concentrația sa din lichidul intratubular. Reeves și Sommers (1965) au sugerat existența posibilă a unui mecanism prin care concentrația sodiului intracelular ar putea controla secreția de renină, întrucît cercetările lor biochimice și histochimice au evidențiat că ionul de sodiu inhibă, in vitro, glucozo-6-fosfatdehidrogenaza.

Problema privind implicațiile ionului de sodiu în secreția de renină, via macula densa, este plină de aspecte contradictorii, întrucît Stamey (1963) propune o antiteză a teoriei enunțate mai sus. Acest cercetător a demonstrat că eliberarea de renină este mai degrabă în relație de directă proporționalitate cu rata de reabsorbție a sodiului prin macula densa. În acest sens sînt citate observațiile făcute pe rinichi uman la care filtrarea glomerulară este absentă. Lipsa granulelor juxtaglomerulare din acești rinichi este interpretată ca fenomen de inhibiție a secreției de renină ca urmare a stopării complete a procesului de filtrare glomerulară. Totuși, Luciano și Vander (citat Vander, 1967) au observat o rată crescută de elaborare a reninei la cîini a căror rinichi erau perfuzați sub o presiune de 25—30 mm Hg și la care filtrarea glomerulară era complet oprită.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetări efectuate pe subiecți normali au evidențiat că regimul de restricție sodată produce creșterea activității reninei plasmatice față de valoarea sa de bază. Administrarea la oameni a unui regim alimentar lipsit de sodiu timp de 24 ore sau pentru o perioadă mai îndelungată, uneori asociată cu medicamente natriuretice, este întovărășită de o creștere marcată a nivelului reninei plasmatice (Aida și colab. 1964 ; Ajzen și colab. 1965; Brown și colab. 1964; Conn și colab. 1964 ; De Champlain și colab. 1966 ; Fasciolo și colab. 1964). Efecte asemănătoare au fost descrise și la cîine (Binnion și colab., 1965; Brubacher și Vander 1966 (citat Vander 1967), iar la șobolani, depleția sodată cronică sau privațiunea de apă produce o creștere a granularității juxtaglomerulare și a conținutului renal în renină (Gross și colab. 1965 ; Hartroft 1963). Din contra, administrarea de sodiu în exces determină scăderea eliberării de renină atît la om (Brown și colab. 1964 ; Conn și colab., 1964) cît și la șobolan (Gross și colab., 1965 ; Hartroft, 1963). Ambele tipuri de experiențe sprijină atît teoria baroreceptoare cît și rolul maculei în procesul de dirijare a elaborării de renină. În condițiile restricției sodate, presiunea arterială, fluxul filtrării glomerulare cît și nivelul sodiului plasmatic au tendința să scadă și din contra, ele augmentează la o valoare superioară în timpul administrării de clorură de sodiu în exces. De fapt, în aceste condiții se produc modificări fie de întindere a celulelor juxtaglomerulare fie de încărcare sodată a maculei densa, dar care pot fi și rezultat al creșterii tonusului simpatic. Dealtfel, Brubacher și Vander (1967) au observat că în condițiile rinichiului denervat chirurgical răspunsul reninic după privațiunea de sare este mult întîrziat și în același timp semnificativ redus, pentru ca după patru zile de la denervare creșterea reninei în aceleași condiții să îmbrace aspectul observat înainte de intervenție. Administrarea de blocanți ganglionari sau interceptarea receptorilor alfa sau beta adrenergici nu modifică secreția de renină în experiențele în care s-a administrat un regim sărac în sodiu.

Vander și Miller (1964) au prevenit creșterea secreției de renină din timpul constricției aortice prin administrare de diuretice, știut fiind că acestea determină o creștere a încărcării cu sodiu a maculei densa. Și mai recent, Vander și Carlson (1969) au arătat că eliberarea de renină este mediată de scăderea transportului de sodiu prin celulele maculei densa. Davis (1971) presupune că la nivelul maculei s-ar forma o substanță cu rol în eliberarea reninei din granulele celulelor epitelioide. Dealtfel nu se cunoaște încă nimic despre acest „renin-releasing factor" care s-ar putea să fie o enzimă proteolitică, cu rol în degradarea membranei ce înconjură granulele din celulele epitelioide.



Scanned with OKEN Scanner

Brown şi colab. (1964, 1965) au pus în evidenţă existenţa unei corelaţii semnificative între concentraţia plasmatică a sodiului şi ARP. Ei precizează că hiponatremia este factor stimulator pentru secreţia de renină, în timp ce hipernatremia inhibă eliberarea acesteia. Administrarea de mineralocorticoizi în condiţii normale sau asociată la un regim hipersodat inhibă secreţia de renină. Concluzia care se degajă din aceste experienţe este că elementul morfologic responsabil cu detecţia variaţiilor sodiului este macula densa.

Cooke şi colab. (1970) au găsit că acidul etacrinic, inhibitor al reabsorbţiei de $Na^+$ la nivelul ansei Henle, creşte activitatea reninică din sîngele venos după 5 minute de la administrare. Răspunsul reninic apare şi în absenţa scăderii volemiei, prin introducerea urinei ureterale în vena femurală a animalului respectiv. Din contra, clorotiazida, ce acţionează mai ales la nivelul tubului distal şi mai puţin pe ansa Henle, nu izbuteşte să crească eliberarea reninei în timpul injectării intravenoase a urinii. Aceste date îl determină pe Cooke să presupună că nivelul crescut al sodiului, în contact cu macula densa determină eliberarea de renină. Aceleaşi concluzii trag şi Meyer şi colab. (1968) prin administrare de furosemid la iepure. Nash (1969) presupune că „natriostatul tubular" percepe semnalul ce conduce la eliberarea reninei, iar Guyton şi colab. (1964) apreciază că celulele maculei densa ar funcţiona ca nişte osmoreceptori capabili să sesizeze variaţiile osmolarităţii lichidului tubular şi implicit a ionilor de sodiu.

Clorotiazida şi diureticele mercuriale suprimă elevarea secreţiei reninice indusă de reducerea presiunii în artera renală. Din contra administrarea acelorași substanţe (Brown şi colab., 1964, 1966; Vander şi Luciano, 1967) sau a altora cu acţiune natriuretică similară (Frasle şi colab., 1965; Meyer şi colab., 1966) la cîini normotensivi (Vander şi Luciano, 1967) sau la oameni (Brown şi colab., 1964) reduc secreţia de renină pe parcursul a 1—2 ore cît timp se produce dealtfel şi natriureza. Aceasta reprezintă desigur perioada în care încărcarea cu sodiu a celulelor maculare a fost mai mare decît în mod obişnuit. Fenomenul respectiv nu mai apare dacă depleţia sodată, secundară diurezei este prevăzută prin compensarea pierderii lichidiene, ca urmare a instituirii unei perfuzii concomitente, cantitativ echivalentă. De aici, Vander şi Luciano (1967) Meyer şi colab. (1966), trag concluzia că factorul care ar putea determina modificarea secreţiei de renină ar fi depleţia lichidiană şi efectul drogurilor sau diureza propriu-zisă.

Deci drogurile natriuretice au efect paradoxal, dublu: diureza însăşi poate să inhibe eliberarea de renină produsă în mod obişnuit de reducerea presiunii arteriale renale, iar depleţia acută de sodiu in-

Scanned with OKEN Scanner

dusă de creșterea diurezei stimulează eliberarea reninei cu toate că această eliminare crescută de urină este prezentă continuu. Poate cea mai importantă implicație a acestor efecte este aceea că mecanismele care controlează eliberarea reninei în timpul reducerii presiunii sanguine sau depleției sodate ar trebui, în cele din urmă, să fie acceptate ca diferite. În acest context s-ar putea admite că : atît presiunea în artera renală cît și diureza ar fi capabile să influențeze secreția de renină, via-macula densa, prin modificarea încărcării sodate, iar depleția sodată ar determina pe cale reflexă stimularea eliberării de renină prin mecanisme care ar putea să opereze, în parte, independent de macula densa. Vander și Luciano (1967) au demonstrat că sistemul nervos simpatic ar putea avea un rol în acest mecanism fără însă a fi esențial, întrucît depleția sodată ca urmare a administrării diureticelor mercuriale induc o creștere a secreției de renină chiar în condițiile denervării renale și administrării de blocanți ganglionari sau a afla și beta-receptorilor adrenergici. În fața acestor constatări, autorii mai sus citați sugerează existența posibilă a unor căi hormonale neindentificate care ar interveni în controlul secreției de renină.

Semnificative sînt experiențele efectuate prin blocaj ureteral și constricție a venei renale. Astfel, blocajul ureteral acut la cîini anesteziați determină o creștere a secreției de renină (Vander și Miller 1964), iar stricturarea parțială a venei renale nu induce nici o modificare a acesteia. (Skinner și colab. 1964). Ori se cunoaște că ambele procedee produc modificări foarte asemănătoare ale presiunii intrarenale (Gottschalk și Mylle, 1956, 1957). Prin aceste procedee se induce atît o creștere a presiunii intratubulare și interstițiale, în timp ce presiunea transmurală scade (Thurau și Henne, 1964).

Aceste rezultate au fost interpretate în felul următor : blocajul ureteral prin stază retrogradă în tubii uriniferi determină o scădere a încărcării cu sodiu a porțiunii incipiente a tubului distal, în timp ce diureticele osmotice produc un efect invers, de încărcare cu sodiu a maculei densa. Lipsa oricărei modificări în cursul constricției venei renale este interpretată ca decurgînd din inhibiția reabsorbției proximale a sodiului, diminuării ratei de filtrare glomerulară și astfel încărcarea cu $Na^+$ a maculei densa nu este semnificativ modificată.

Deci, problema rolului sodiului, ca factor reglator al secreției de renină, via-tubul urinifer, pare mult mai complicată. Perfuzia soluției hipertone de NaCl nu determină variații ale concentrației $Na^+$ la nivelul maculei densa, ci doar o creștere a cantității totale a ionului respectiv (Giebisch și colab. 1964), așa încît macula densa se comportă ca un detector a variațiilor de încărcare cu sodiu. În aceste circumstanțe, rata transportului de sodiu prin aceste celule este în raport

Scanned with OKEN Scanner

mai de grabă cu încărcarea tubulară decît cu concentraţia sa din lichidul tubular. Cu alte cuvinte, concentraţia $Na^+$ din celula maculei densa este funcţie de încărcarea tubulară cu acest ion.

Deoarece s-a observat că ionul de sodiu are in vitro un efect inhibitor asupra glucozo-6-fosfatdehidrogenazei (Reeves şi Sommers, 1966) enzima respectivă găsindu-se în relaţie de directă proporţionalitate cu renina din AJG (Hess şi Pearce 1959), s-a tras concluzia că sinteza de renină implică şi participarea glucozo-6-fosfatdehidrogenazei.

Este interesant de menţionat şi ipoteza lui Eigler (1967) după care stimulul secreţiei de renină ar fi reprezentat, la nivelul AJG, de gradientul de concentraţie al Na+ între plasmă şi urina tubului distal.

În condiţiile perfuzării rinichiului izolat, am avut posibilitatea să urmărim influenţa directă pe care o exercită variaţiile de concentraţie a ionului de sodiu, din sîngele ce irigă rinichiul, asupra eliberării de renină. Pe acest fond am intervenit cu diverşi factori ce interferează cu transportul sodiului prin epiteliul respectiv dar şi cu alţi agenţi care sînt indiferenţi în pasajul acestui ion prin peretele tubular. Într-un prim set de experienţe am urmărit efectul realizat de hiperosmoză, prin introducerea NaCl în cantitate suficientă să crească concentraţia sodiului plasmatic cu aproximativ 20 mEq/l a sîngelui de perfuzie a rinichiului de cîine izolat (tab. 13).

*Tabel 13*

**Influenţa NaCl asupra secreţiei de renină de către rinichiul de cîine izolat şi perfuzat cu sînge homolog**

| Nr. exp. | Timpul | Fluxul reninic ng/min | $Na^+$ (mEq/l) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | plasma | urină |
| 1 | 0 | 46,40 | 145 | 143 |
| | 30 min. | 81,00 | 172 | 161 |
| 2 | 0 | 49,85 | 149 | 149 |
| | 4 min. | 100,65 | 160 | 153 |
| 3 | 0 | 130,80 | 142 | 138 |
| | 4 min. | 328,40 | 168 | 157 |
| 4 | 0 min. | 51,60 | 149 | 144 |
| | 4 min. | 188,60 | 185 | 164 |
| | 30 min. | 69,20 | 185 | 195 |

În toate experienţele rata de secreţie a reninei de către rinichi a crescut cu peste 50% faţă de valoarea iniţială concomitent cu ridicarea nivelului plasmatic şi urinar al sodiului. Creşterile ARP din

sîngele venos al rinichiului izolat au fost mai mari în primele minute după introducerea soluției de NaCl.

Pentru a stabili eventualele interrelații între aceste două variabile ale experimentului nostru, secreția de renină și echilibrul sodat, mult discutate în literatură, am utilizat ca factor de disociere strofantina ale cărei efecte blocante (prin inhibiția transportului activ) asupra reabsorbției tubulare de sodiu sînt cunoscute (tabel 14).

*Tabel 14*

**Efectele strofantinei asupra eliberării reninei de către rinichiul izolat și perfuzat**

| Nr. exp. | ARP µg/1 | | Na mEq/1 | | | | K mEq/1 | | | | Observații |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | M | S | plasmatic | | urinar | | plasmatic | | urinar | | |
| | | | M | S | M | S | M | S | M | S | |
| 1 | 5,86 | 9,76 | 147 | 145 | 184 | 196 | 6,70 | 12,5 | 28,5 | 20,0 | Crește pres. sist. Cu 25 mm Hg |
| 2 | 4,45 | 4,09 | 127 | 127 | 121 | 121 | 4,8 | 8,85 | 15 | 15 | . . . . . |
| 3 | 6,90 | 6,79 | 134 | 127 | 91 | 111 | 4,8 | 9,1 | 40 | 24 | . . . . . |
| 4 | 15,12 | 16,73 | 127 | 124 | — | — | 6,0 | 11,5 | — | — | . . . . . |
| 5 | 22,77 | 29,22 | 156 | 153 | 100 | 123 | 2,45 | 6,0 | 32,5 | 20 | Creș. pres. sist. cu 20 mm Hg. |
| 6 | 7,71 | 9,89 | 138 | 134 | 127 | 147 | 4,4 | 6,7 | 20,0 | 12 | . . . . . |
| 7 | 2,96 | 2,77 | 134 | 134 | 111 | 111 | 4,4 | 8,0 | 44,0 | 28,5 | . . . . . |
| 8 | 18,00 | 46,63 | 134 | 131 | 90 | 136 | 4,0 | 5,2 | 40,0 | 12,0 | Crește pres. sist. cu 40 mm Hg. |
| 9 | 6,21 | 14,88 | 136 | 130 | 152 | 170 | 4,6 | 6,8 | 42,0 | 26 | . . . . . |
| 10 | 18,05 | 26,52 | 140 | 138 | 125 | 141 | 3,83 | 7,2 | 30,0 | 14 | Crește pres. sist. cu 25 mm Hg. |

M = martor
S = după administrarea strofantinei

În majoritatea experiențelor în care s-a practicat inhibarea ATP-azei ($Na^+$—$K^+$), s-a obținut creșterea eliberării de renină, însoțită de asemenea și de creșterea presiunii în sistemul de perfuzie cu 20—40 mm Hg. Creșterea nivelului ARP din sîngele efluent renal după administrarea ouabainei este mai marcată atunci cînd nivelul sodiului urinar atinge valori mai ridicate. Dealtfel se poate observa existența acestei corelații, mai degrabă în funcție de variațiile urinare decît plasmatice ale ionului respectiv.

Deși apar variații și ale concentrației potasiului atît în plasmă cît și în urină, nu am putut stabili o corelație între modificarea acestui ion și secreția de renină.

Scanned with OKEN Scanner

Am urmărit în continuare dacă pe fondul administrării de strofantină, excitarea pediculului nervos renal este urmată de variaţii ale secreţiei de renină (tabel 15).

*Tabel 15*

**Influenţa ouabainei şi a stimulării electrice a nervilor renali asupra secreţiei de renină în rinichiul izolat şi perfuzat**

| Nr. exp. | ARP(μg/l) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Martor | Stimulare electrică | Martor | Ouabainã | Stimulare electrică |
| 1 | 3,51 | 4,30 | 6,90 | 6,79 | 6,0 |
| 2 | 17,56 | 16,81 | 22,77 | 29,22 | 28,55 |
| 3 | 9,25 | 9,93 | 7,71 | 9,89 | 7,20 |
| 4 | 10,15 | 12,12 | 2,96 | 2,77 | 2,13 |
| 5 | 14,28 | 18,43 | 18,00 | 46,63 | 22,66 |
| 6 | 8,81 | 7,84 | 18,05 | 26,52 | 16,27 |

Scăderea secreţiei de renină după excitarea nervilor renali pe fond de strofantină în toate experienţele intreprinse, atrage atenţia asupra naturii membranare a fenomenului de secreţie şi lansare a reninei în circulaţie, indiferent de factorul care l-a generat.

Pentru a face un pas înainte în raţionamentul nostru, am realizat un număr de experienţe în care am introdus soluţie de $CaCl_2$ (10 mM) în sîngele de perfuzie a rinichiului izolat. Şi introducerea CaCl a fost urmată, în majoritatea experienţelor, de creşterea eliberării de renină, iar excitarea electrică a nervilor renali a produs o creştere şi mai marcată a ARP din sîngele efluent (fig. 12).

Deşi este bine stabilit că ionul de sodiu intervine în secreţia reninei la nivelul aparatului juxtaglomerular, nu este încă clarificat faptul, dacă între eliberarea reninei şi concentraţia sodiului din tubul renal există o relaţie directă sau invers proporţională. Acest lucru este dificil de precizat prin experienţe in vivo, deoarece variaţia unuia dintre factori se însoţeşte obligatoriu de modificarea altor verigi ce ar putea interveni în procesul de eliberare al reninei.

Folosind metoda lui Hammersen şi colab. (1971) pentru izolarea glomerulilor renali de tubii uriniferi, am încercat să disociem rolul celulelor juxtaglomerulare de cel al maculei densa în procesul de secreţie a reninei în variantele noastre experimentale.

După obţinerea broaiatului de rinichi şi separarea glomerulilor de tubii uriniferi, aceştia au fost resuspendaţi într-o cantitate de ser fiziologic. Ulterior s-a incubat o anumită cantitate de suspensie cu

Scanned with OKEN Scanner

ser fiziologic, alta cu ouabainã (0,001 g%) și o a treia cu $CaCl_2$ (0,001 g%). Într-o a doua etapă supernatantul a fost tratat conform tehnicii Boucher pentru evaluarea reninei eliberate.

Incubînd glomerulii astfel obținuți, în condițiile arătate mai sus, nu am obținut diferențe semnificative de eliberare a reninei de către celulele epitelioide din pereții arteriolei aferente (fig. 13).

Din grafic se poate observa că media activității reninei dintr-un mililitru de glomeruli umezi este foarte apropiată în toate experiențele efectuate.

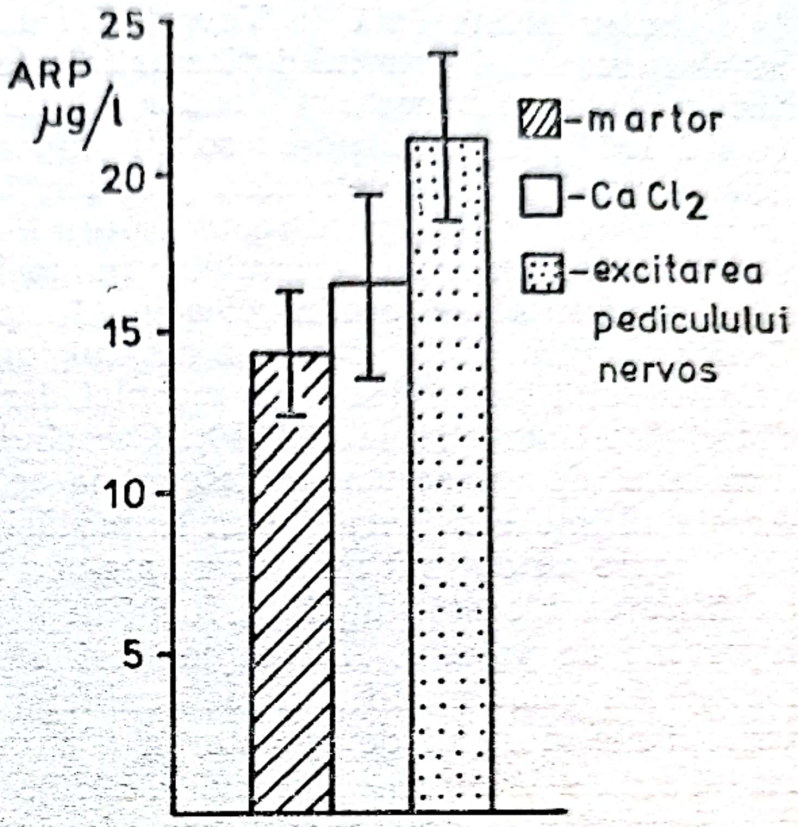



*Figura 12*

*Efectele $CaCl_2$ asupra secreției de renină de către rinichiul de cîine izolat și perfuzat cu sînge homolog.*

Eventualele implicații ale modificărilor concentrației plasmatice a ionului de potasiu în controlul secreției de renină au fost semna-

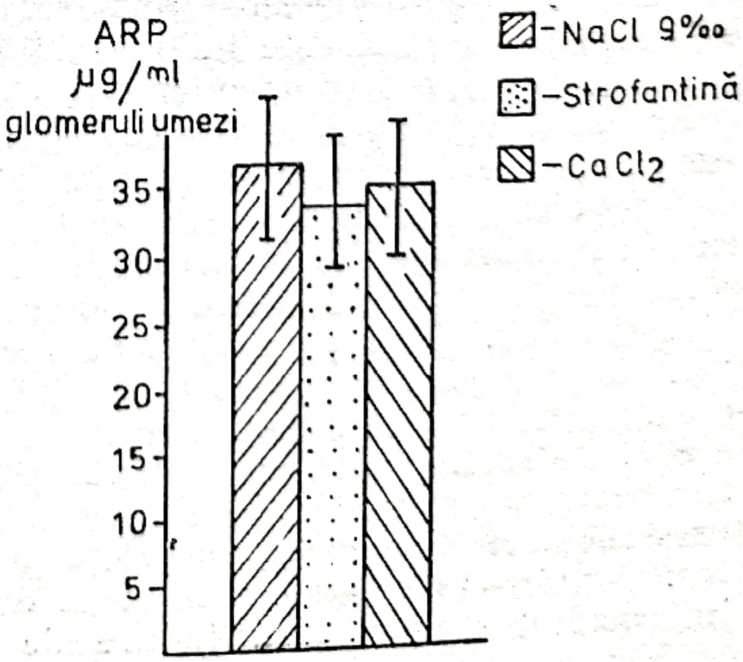



*Figura 13*

*Influența ouabainei și a $CaCl_2$ asupra secreției de renină de către glomerulii izolați.*

late pentru prima dată de Veyrat și colab. (1967). S-a observat că nivelul crescut al potasiului plasmatic este asociat cu scăderea secreției de renină (Abbrecht și Vander ; Sealey și colab., 1970 ; Vayrat și colab., 1967), iar perfuzia cu soluție hiperkaliemică în artera renală reduce rapid secreția de renină (Vander, 1970). Deci ionul de potasiu ar putea avea o acțiune directă asupra eliberării de renină, fie prin stabilizarea membranei granulelor ce stochează renina, fie prin alterarea producției de „renin-releasing factor" (Blaine și colab. 1972). O altă posibilitate de acțiune a acestui ion s-ar putea exercita la nivelul tubului renal, deasupra maculei densa, inhibînd reasorbția sodiului (Berliner și colab., 1950). Crescînd astfel încărcarea cu $Na^+$ a maculei densa, acesta ar determina scăderea secreției de renină. Aceste ultime considerații sînt împărtășite și de Shade și colab., (1972) care au obținut modificări ale secreției de renină, la rinichiul cu filtrarea blocată, după perfuzia în artera renală a unor soluții hipertone de potasiu. Alți cercetători, studiind relația dintre acești factori, au găsit modificări ale reninei plasmatice independente de variații ale secreției de aldosteron (Brunner și colab. 1962) sau balanței sodate (Abbrecht și Vander, 1970).

Toate aceste observații pledează pentru o acțiune intrarenală a potasiului, mediată fie de modificarea concentrației sau încărcării cu sodiu la nivelul maculei densa, fie printr-o acțiune directă asupra celulelor JG și de ce nu, asupra celulelor musculare netede din peretele arteriolar.

## C. ROLUL SISTEMULUI NERVOS SIMPATIC

Existența unui mecanism intrarenal capabil să regleze sinteza și eliberarea de renină este indiscutabilă. În acest context acționează cele două teorii, a barorecepției și teoria maculei densa. Ulterior, s-au acumulat o serie de date care au pus în evidență și posibilitatea de control asupra secreției de renină pe cale neuroreflexă.

Taquini și colab. (1964) au arătat că denervarea renală unilaterală la șobolan scade conținutul său în renină în comparație cu rinichiul opus, rămas intact. Aceste observații au fost confirmate de Tobian și colab. (1965) care au găsit o scădere cu aproximativ 40% a granulațiilor juxtaglomerulare în rinichiul denervat. Vander (1965) a demonstrat că stimularea nervilor renali produce o creștere a secreției de renină, fapt reprodus și prin injectarea intravenoasă de noradrenalină sau adrenalină, în condiții de menținere constantă a presiunei arteriale prin constricția arterei aorte. Bunag, Page și Mc. Cubbin (1966) au constatat că ocluzia arterelor carotide, prin intermediul simpaticului, induce de asemenea creșterea nivelului

Scanned with OKEN Scanner

reninei circulante, în timp ce ganglioplegicele sau anestezia locală a nervilor renali previne creșterea ARP secundară hemoragiilor. Gordon și colab. (1967) atrag atenția asupra faptului că efortul fizic și efectele sale asupra creșterii ARP sînt mediate de nervii simpatici renali. O dovadă în plus care să ateste că nervii renali joacă rol important în eliberarea reninei, ca urmare a modificărilor balanței sodate a fost adusă de Mogil și colab. (1969) care au demonstrat că ARP nu reușește să crească după depleția sodată la cîini cu rinichii denervați.

Au apărut ulterior comunicări care demonstrau intervenția sistemului simpatic în eliberarea reninei ca răspuns la hemoragie (Bunag și colab. 1966), la modificări posturale (Gordon și colab., 1967 ; Warter și colab. 1966) etc. În acest context, hipoglicemia și stimularea „ariei presoare" de la nivelul bulbului rahidian (Michelakis și Horton, 1970) modalități de stimulare simpatică (Chai și Wang, 1962) sînt urmate de creșteri ale activității reninei plasmatice, răspunsurile respective fiind deci mediate de nervii renali. De asemenea, Wathen și colab., (1965) și Bunag și colab. (1966) au observat o creștere a eliberării de renină în urma injectării de catecolamine direct în artera renală. Totuși, în condițiile injectării intravenoase de catecolamine în doze presoare, secreția de renină nu mai crește.

Scornik și Paladini (1964) au demonstrat că injectarea intravenoasă de noradrenalină determină o creștere ușoară dar semnificativă a angiotensinei plasmatice. Dacă se asociază însă noradrenalina cu reducerea presiunii de perfuzie renală se obține o creștere brutală a angiotensinei, în condițiile în care angiotensinogenul plasmatic rămîne nemodificat.

În sfîrșit, Bunag și colab. (1966) au obținut o eliberare crescută de renină și după injectarea de tiramină sau dimetilfenilpiperazină direct în artera renală.

Wathen și colab. (1965) explică creșterea eliberării de renină ca urmare a perfuziei intravenoase sau intraarteriale de adrenalină și noradrenalină, prin modificările induse în hemodinamica renală. Ulterior Michelakis și colab. (1969) au observat că producția netă de renină este crescută ca urmare a adăugării de adrenalină, noradrenalină și AMP ciclic în suspensia de celule renale de cîine.

Rolul receptorilor adrenergici a fost studiat de Winer și colab. (1969) care au găsit că ARP la subiecți normali crește în urma administrării de diazoxid, acid etacrinic și teofilină. Efectul acestor substanțe se realizează probabil prin mecanisme diferite, iar influența lor asupra excreției de sodiu este foarte variabilă. La fiecare din acești stimuli, activitatea reninei plasmatice a fost scăzută cînd s-a administrat fentolamină sau propranolol, cu toate că blocanții adre-

Scanned with OKEN Scanner

nergici au o influență redusă asupra excreției de sodiu. De asemenea Birbari (1971) constată că dibenamina suprimă efectul de creștere a ARP care apare secundar unei hemoragii.

Toate aceste experiențe canalizează către o singură concluzie ce vrea să demonstreze că sistemul nervos simpatic poate să intervină în mecanismul de sinteză și eliberare al reninei.

Se disting astfel trei posibilități prin care nervii renali, respectiv catecolaminele ar interveni în controlul eliberării reninei :

1. control direct asupra celulelor juxtaglomerulare sau de la nivelul maculei densa, întrucît aparatul juxtaglomerular primește o bogată rețea de fibre nervoase amielinice care par a fi de natură simpatică (Barajas, 1964 ; de Muylder, 1952). Aceste ramificații nervoase par să intervină nu numai prin acțiune directă asupra eliberării de renină ci și prin reglarea tonusului arteriolar bazal și prin efectul lor permisiv, facilitînd intervenția altor stimuli ;

2. amplificarea semnalului pentru presupușii „strech" — receptori, inclusiv constricția arteriolei aferente ;

3. amplificarea semnalului pentru eventualii receptori maculari prin reducerea filtrării glomerulare secundar vasoconstricției arteriolare aferente. La acestea se mai poate adăuga efectul nervilor renali de influențare directă a reabsorbției sodiului (Blake, 1961), fapt ce rămîne însă a fi confirmat.

Pentru a ne putea contura o idee cît mai aproape de realitatea participării nervilor renali în mecanismul de elaborare a reninei, credem că o prezentare analitică, mai ales a ultimelor cercetări în acest domeniu, este necesară. Cu atît mai necesară ni se pare această trecere în revistă întrucît unii cercetători consideră mecanismul nervos ca indispensabil în adaptarea secreției de renină, propunînd așa numita teorie a sistemului nervos simpatic.

## STIMULAREA SELECTIVĂ A NERVILOR RENALI

Din 1964, cînd Skinner și colab. au sugerat că nervii renali pot conduce influxuri capabile să influențeze eliberarea reninei, numeroase cercetări au fost inițiate în vederea stabilirii locului acestor formațiuni în procesul renin-secretor. Așa cum am arătat mai sus, studiile au fost canalizate pe două făgașe : pe de o parte s-a urmărit acest proces după denervarea renală, iar pe de altă parte după stimulare directă a filetelor nervoase din pedicului renal.

Witty și colab., (1971); Johnson și colab. (1971) și Shade și colab. (1972), utilizînd rinichi cu filtrarea blocată sau tratați cu papaverină, au ajuns la concluzia că nervii renali pot media eliberarea reninei fără să inducă modificări ale presiunii sanguine și nici ale concentrației sodiului macular.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a aduce informații în legătură cu integrarea secreției de renină în controlul funcției renale în ansamblu, La Grange și colab. (1973) au stimulat nervii renali de așa manieră încît să nu producă modificări ale presiunii sîngelui în artera renală. Experiențele acestui grup de cercetători au fost efectuate pe rinichi de cîine in situ.

Aplicînd stimuli electrici cu o durată de 0,5 msec. intensitate de 10—15 V și frecvență de la 0,33—1/sec, La Grange și colab. au observat o creștere a activității reninice atît în sînge arterial, dar mai ales în cel recoltat din vena renală, fără modificarea presiunii arteriale în acest teritoriu, a fluxului plasmatic renal sau a ratei de filtrare glomerulară (fig. 14).

În urma rezultatelor respective s-a tras concluzia că în aceste condiții de stimulare cu joasă frecvență, eliberarea reninei mediată pe cale nervoasă este rezultatul unui fenomen diferit și nu consecință a modificării rezistenței vaselor renale. Deci nervii renali ar putea avea o acțiune directă asupra celulelor eliberatoare de renină fără să inducă în același timp și modificări hemodinamice.

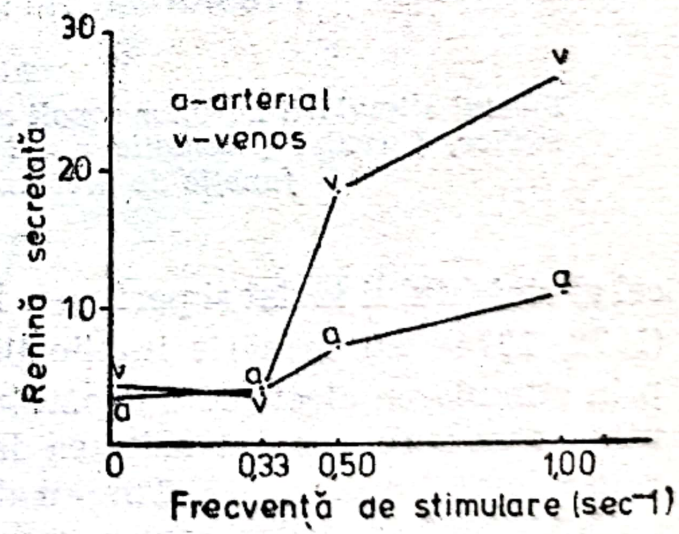



***Figura 14***

*Concentrația reninei în sîngele recoltat din artera și vena renală în funcție de frecvența de stimulare.*

Sînt interesante și rezultatele obținute prin stimularea nervilor renali în condiții în care presiunea sîngelui în artera renală prezintă valori variate (fig. 15).

Am arătat că scăderea presiunii în artera renală reprezintă unul din factorii de stimulare a secreției de renină. Stimularea nervilor renali pe fondul scăderii presiunii arteriale determină o creștere mult mai pronunțată a eliberării acestei substanțe.

Un model experimental mai adecvat pentru urmărirea intervenției directe a nervilor renali asupra secreției de renină îl constituie

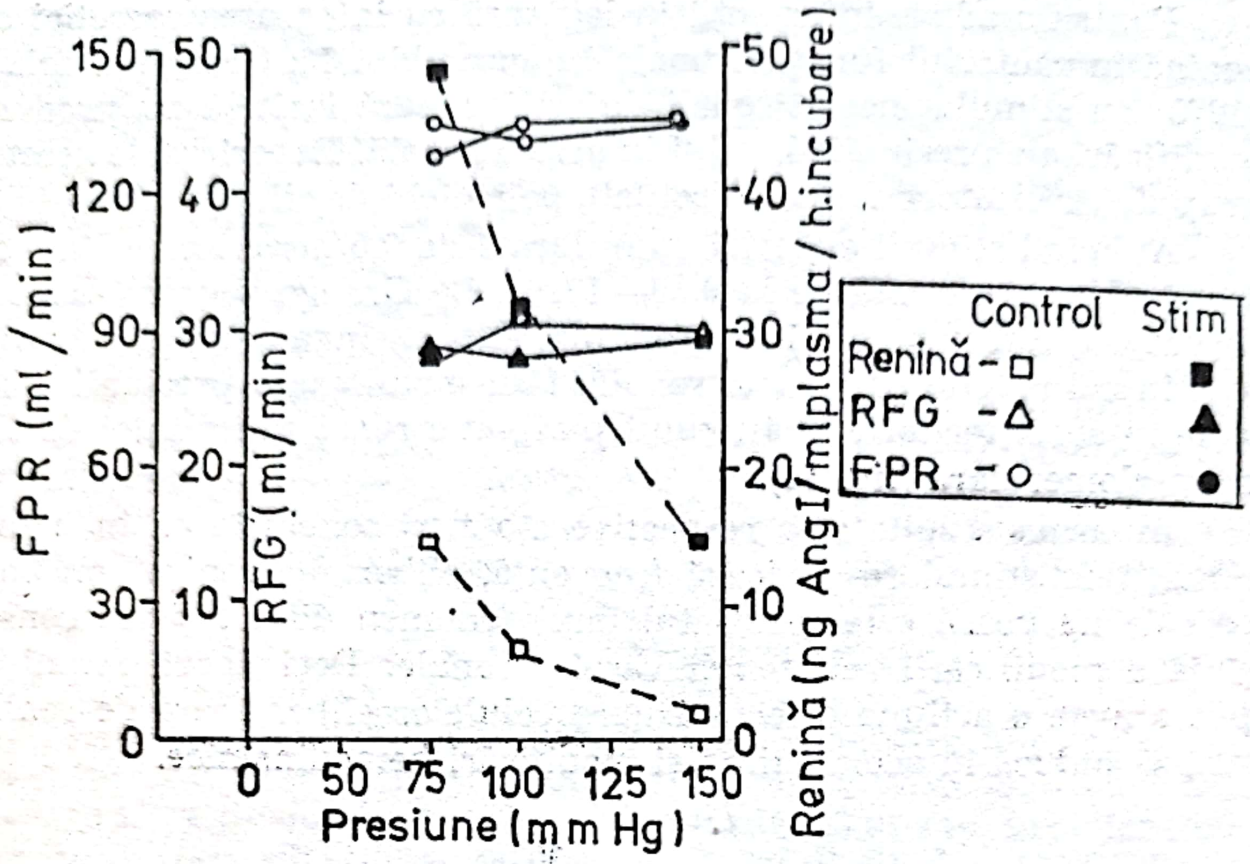



*Figura 15*

*Efectul stimulării nervilor renali asupra nivelului activității reninei plasmatice, fluxului plasmatic renal și ratei de filtrare glomerulară în funcție de presiunea din artera renală.*

cel al rinichiului izolat și perfuzat. În aceste condiții, Haulică și colab. (1972, 1974), au urmărit implicațiile componentei simpatice locale prin stimularea electrică a capătului periferic al nervilor renali. S-a utilizat un curent cu intensitatea de 10 V, frecvența de 3 c/sec și durata stimulului 0,5 msec. Timpul de aplicare a excitantului a variat de la 30 la 80 secunde.

Interpretarea rezultatelor obținute este dificilă, întrucît excitarea electrică a pediculului nervos renal a produs scăderea ARP în cea mai mare parte de experiențe, creșterea într-un număr mai redus de experiențe și nici-o modificare în două. (fig. 16).

Răspunsurile discordante observate atît în cazul stimulării directe cît și atunci cînd fibrele nervoase simpatice renale au condus excitații mediate reflex a determinat pe autorii mai sus citați să ia în considerație posibilitatea existenței unor efecte duble, de tip alfa sau beta-adrenergic.

Scanned with OKEN Scanner

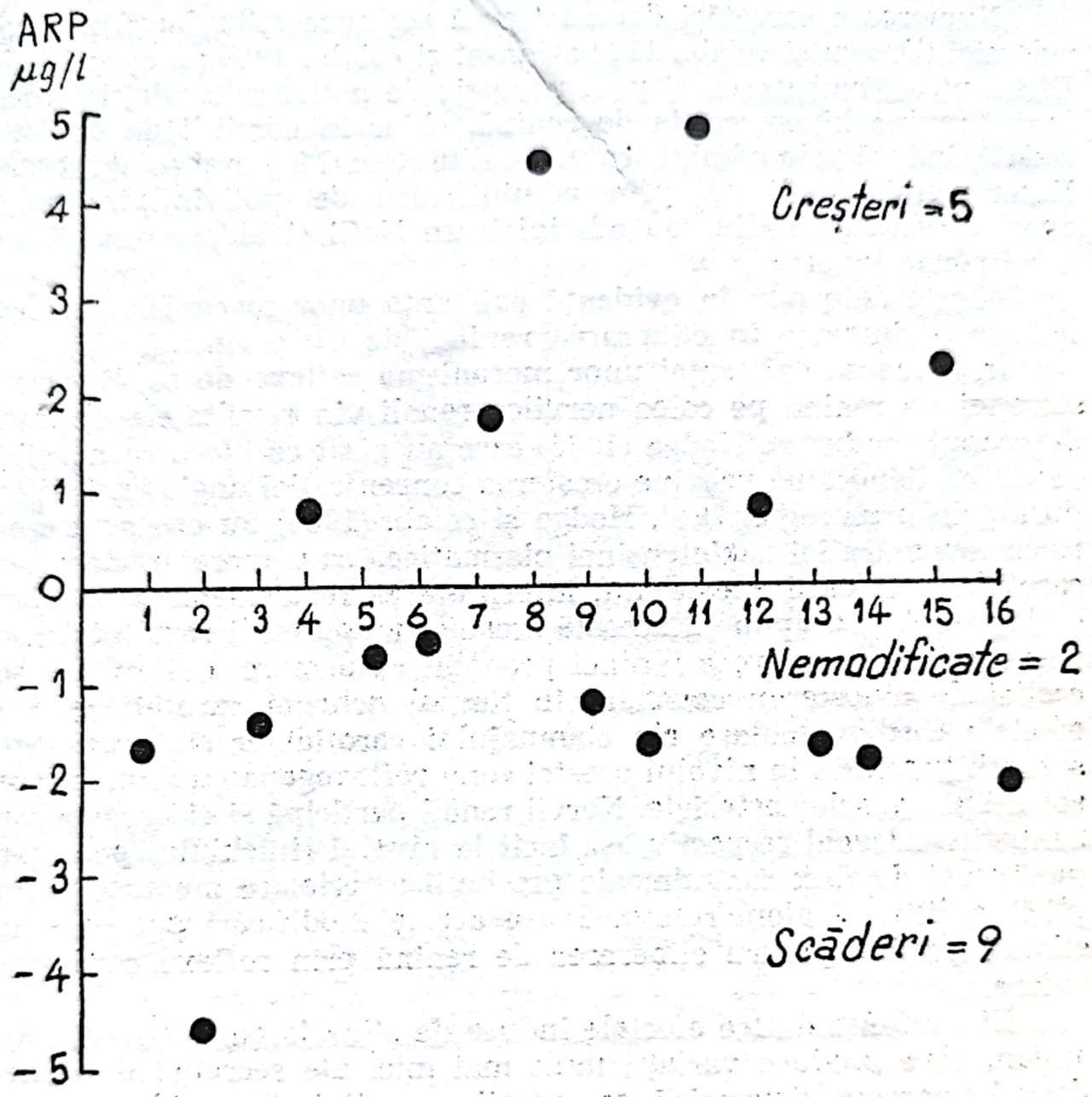



*Figura 16*

*Variații ale ARP în urma excitării pediculului nervos al rinichiului izolat și perfuzat.*

## ACTIVAREA REFLEXĂ A FORMAȚIUNILOR NERVOASE INTRARENALE

Variațiile presionale sistemice ca dealtfel și ale volumului sanguin reprezintă circumstanțe în care eliberarea reninei la nivelul AJG ar putea fi rezultatul stimulării neuroreflexe. Voloreceptorii extrarenali detectează variații ale masei sanguine circulante și prin intermediul nervilor renali și a catecolaminelor, antrenează fluctuații în eliberarea reninei.

Scanned with OKEN Scanner

Numeroase cercetări demonstrează acţiunea stimulantă a hipovolemiei (Brown şi colab., 1969 ; Genest şi colab., 1965 ; Meyer, 1965). Din contra, combaterea ei prin perfuzie de macromolecule, la şobolani, previne hipersecreţia de renină, chiar în condiţii de depleţie sodată, indusă prin administrarea de diuretice (Meyer şi colab., 1968). Hipervolemia, realizată prin administrare de polivinilpirolidonă, aport crescut de sodiu sau administrare NaCl şi aldosteron, determină efecte inverse.

Aceste date pun în evidenţă existenţa unor mecanisme neuroreflexe ce intervin în eliberarea reninei de către rinichi.

În favoarea existenţei unor mecanisme reflexe de modificare a secreţiei de renină pe calea nervilor renali vin rezultatele obţinute de grupul condus de Hodge (1966) care au găsit că blocarea nervilor renali cu lignocaină previne creşterea concentraţiei angiotensinei indusă prin hemoragie. Deşi, Hodge şi colab. (1966) au observat creşterea concentraţiei angiotensinei plasmatice, ca urmare a clampării carotidelor la cîini anesteziaţi, interpretarea rezultatelor este foarte ambiguă. Ei presupun că această creştere ar putea fi rezultatul sporirii ratei de generare a reninei probabil ca urmare a stimulării secreţiei de aldosteron ce apare în timpul ocluziei carotidiene. Dar efectele cardiovasculare ale clampajului carotidelor sînt rezultatul scăderii presiunii la nivelul acestei zone reflexogene cu răsunet presor asupra vaselor arteriale. Nervii renali participă şi ei la răspunsul simpatico-adrenal respectiv aşa încît la nivelul rinichiului pot apare modificări de flux sanguin, ale presiunii arteriolare aferente şi implicit a filtrării glomerulare. Toate aceste modificări pot constitui stimuli posibili pentru eliberarea de renină prin reflexe cardiovasculare.

Discordanţa dintre efectele induse de stimularea sinusului carotidian, care produce variaţii mult mai mici ale secreţiei de renină decît hemoragia, determină pe autorii respectivi să considere că nici un baroreceptor din circulaţia sistemică nu prezintă importanţă deosebită în mecanismul de elaborare al reninei. Haulică şi colab. (1972) au urmărit secreţia de renină la cîini normali, neanesteziaţi care prezentau carotidele tunelizate, după un timp variabil de clampare completă a acestor artere (tab. 16).

În timpul obstruării carotidelor la animalele în stare de veghe, ARP a prezentat de asemenea modificări în ambele sensuri sau a rămas nemodificată, aşa cum se poate urmări în tabelul 16. De asemenea, în experienţele în care durata de obstruare a fost mărită, ARP nu a prezentat variaţii deosebite.

Fiind vorba de răspunsuri diferite de la un animal la altul sau chiar la acelaşi animal de la o zi la alta, declanşate cu participarea

Scanned with OKEN Scanner

*Tabel 16*

**Influența obstruării carotidelor asupra activității reninei plasmatice (metoda Helmer și Judson)**

| Data experienței | ARP (μg/l de plasmă) | | Observații |
|---|---|---|---|
| | Înainte de obstruare | După obstruare | |
| 9. I. 1967 | 5,60 | 3,10 | Obstruare 2 minute |
| 9. VI. 1967 | 5,25 | 3,4 | Obstruare 2 minute |
| 12. VI. 1967 | 5,07 | 2,70 | Obstruare 2 minute |
| 13. VI. 1967 | 5,88 | 2,22 | Obstruare 2 minute |
| 20. VI. 1967 | 4,28 | 3,14 | Obstruare 2 minute |
| 12. X 1967 | 3,57 | 2,60 | Obstruare 2 minute |
| 16. X. 1967 | 2,60 | 2,57 | Obstruare 2 minute |
| 17. X. 1967 | 1,70 | 2,56 | Obstruare 2 minute |
| 19. X. 1967 | 1,94 | 2,74 | Obstruare 2 minute |
| 26. X. 1967 | 2,30 | 0,75 | Obstruare 2 minute |
| 27. X. 1967 | 1,82 | nedozabil | Obstruare 2 minute |
| 27. III. 1968 | 0,82 | 9,64 | Obstruare 2 minute |
| 28. III. 1968 | 20,35 | 2,17 | Obstruare 2 minute |
| 29. IIII. 1968 | 16,53 | 8,53 | Obstruare 2 minute |
| 8. IV. 1968 | nedozabil | nedozabil | Obstruare 2 minute |
| 10. IV. 1968 | nedozabil | nedozabil | Obstruare 2 minute |
| 15. IV. 1968 | 2,26 | 5,18 | Obstruare 2 minute |
| 16. IV. 1968 | 9,08 | 19,17 | Obstruare 5 minute |
| 15. V. 1968 | 0,85 | 0,90 | Obstruare 2 minute |
| 16. V. 1968 | 23,40 | 39,37 | Obstruare 5 minute |
| 8. VI. 1968 | 5,0 | 4,62 | Obstruare 20 minute |
| 8. VII. 1968 | nedozabil | nedozabil | Obstruare 20 minute |
| 9. VII. 1968 | nedozabil | nedozabil | Obstruare 20 minute |
| 22. V. 1969 | nedozabil | nedozabil | Obstruare 5 ore |
| 29. VI. 1969 | 4,68 | 5,19 | Obstruare 5 ore |
| Media | 4,91 | 4,82 | |

unor factori nervoși și umorali greu de identificat, într-o altă serie de experiențe s-au cercetat efectele scăderii presiunii la nivelul sinusului carotidian asupra ARP la cîini anesteziați cu cloraloză, concomitent cu înregistrarea presiunii sanguine din artera femurală.

Datele obținute în această a doua serie de experiențe par să evidențieze creșteri ale ARP în cazurile în care a apărut și răspuns presor evident după obstruarea arterelor carotide comune. În lipsa efectelor presoare ca urmare a obstruării, ARP a scăzut în două cazuri, iar în alte două experiențe a rămas practic nemodificată.

Creșterea ARP numai în prezența reacției simpatico-adrenergice atrage desigur atenția asupra participării simpaticului în producerea fenomenelor de activare a sistemului renină-angiotensină. În sprijinul acestui punct de vedere vine atît concordanța dintre ni-

Scanned with OKEN Scanner

*Tabel 17*

**Efectele obstruării carotidelor la cîini anesteziaţi cu cloraloză înainte şi după denervarea sinusului carotidian**

| Nr. exp. | ARP μg/l | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Iniţial | Obstruare carotide | Denervare | Obstruare carotide |
| 1 | 5,96 | 7,93* | — | — |
| 2 | 5,84 | 7,60* | 7,84 | 8,30 |
| 3 | 10,64 | 6,88 | 5,64 | 7,19 |
| 4 | 3,0 | 3,0 | 3,33 | 2,34 |
| 5 | 4,5 | 6,1* | 10,44* | 8,05 |
| 6 | 57,55 | 48,66 | 68,25* | 24,93 |
| 7 | 5,19 | 4,67 | — | — |
| 8 | 3,15 | 3,78* | 2,35 | 3,35* |

* = reacţie presoare

velul ARP şi al presiunii sanguine, cît şi variaţiile slabe sau chiar inversate ale secreţiei de renină după obstruarea carotidelor pe fond de denervare. (tab. 17).

Este de reţinut că în experienţele în care denervarea sinusurilor carotidiene a fost urmată de binecunoscuta hipertensiune de defrenare, s-a produs şi creşterea valorilor ARP în timp ce obstruarea carotidelor pe acest fond a determinat în două din cele trei cazuri scăderea activităţii reninice.

Pentru a disocia şi evidenţia eventuala componentă nervos centrală, mascată în aceste experienţe de răspunsul vascular periferic, într-o a treia variantă experimentală, Haulică şi colab. (1972) au cercetat efectele blocării carotidelor comune sau excitării capătului central al vagului, în condiţiile circulaţiei cefalice încrucişate, asupra ARP în sîngele venos renal al primitorului.

Metoda capului izolat preconizată de Heimans a suferit unele completări cu scopul de a realiza o izolare completă a circulaţiei cefalo-somatice cu păstrarea măduvei spinării intacte (Benetato şi colab. 1956). Aceasta constă în separarea completă a capului animalului receptor de trunchi şi intercalarea acestuia în circulaţia carotido-jugulară a animalului transfuzor. (fig. 17).

Şi în cazul acestor experienţe rezultatele nu au fost concludente, alăturîndu-se observaţiilor anterioare în care particularităţi individuale dirijează reacţia simpatico-adrenergică (tab. 18).

Passo şi colab. (1971) au obţinut însă o creştere marcată a ARP după stimularea ariei presoare bulbare (tab. 19).

Scanned with OKEN Scanner

Creșterea secreției de renină, produsă de stimularea bulbară, a fost însoțită cu regularitate de ridicarea marcată a valorilor presiunii sanguine.

Denervarea rinichiului realizează un răspuns divergent față de stimularea ariei presoare bulbare ; în timp ce răspunsul presor rămîne nemodificat, concentrația reninei plasmatice nu mai suferă variații semnificative.

Aceste rezultate conduc spre singura alternativă posibilă că stimularea secreției de renină, în acest caz, este rezultatul creșterii descărcării simpatice generalizate, inclusiv la nivel renal. Dealtfel, Wise și Ganong (1960), Chai și Wang (1962) au descris acest fenomen de creștere a descărcării simpatice ca urmare a stimulării ariei presoare bulbare.

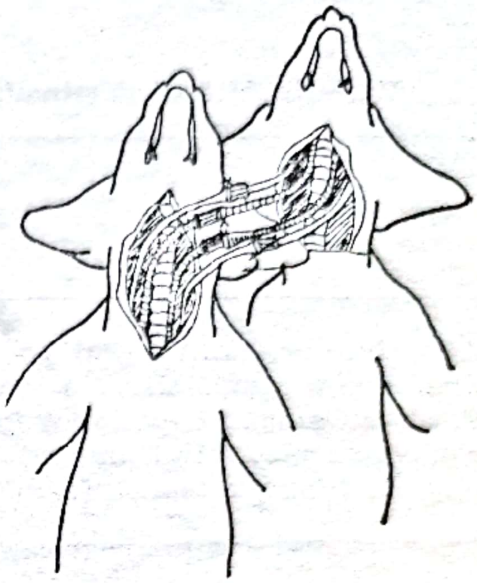


*Figura 17*

*Schema circulației somato-cefalice încrucișate.*

*Tabel 18*

**Efectele obstruării carotidelor și stimulării vagului la cîinele primitor (circulație cefalică încrucișată) asupra ARP**

| Nr. exp. | ARP µg/l | | Observații |
|---|---|---|---|
| | Inainte | După | |
| 1 | 18,32 | 17,48 | Obstruare carotide |
| 2 | 93,76 | 61,00 | » |
| 3 | 44,28 | 40,56 | » |
| 1 | 15,62 | 16,82 | Excit. capăt. centr. al vagului |
| 2 | 93,76 | 96,50 | » |
| 3 | 38,36 | 37,88 | » |

Observațiile respective completează tabloul intervenției structurilor nervoase superioare în reglarea secreției de renină întrucît anterior, Ueda și colab. (1967) au arătat că stimularea mezencefalului este urmată de creșterea secreției de renină și a presiunii sanguine, iar Blair și Feigl (1968) au obținut stimularea renin-eliberării prin excitare hipotalamică.

Creșterea secreției de renină în aceste circumstanțe ar putea fi rezultatul și al creșterii nivelului circulant al noradrenalinei, întrucît așa cum vom vedea ulterior, catecolaminele introduse în or-



Scanned with OKEN Scanner

*Tabel 19*

**Variația ARP după stimularea ariei presoare bulbare (Passo și colab., 1971)**

| | Valoare inițială | Stimulare | | 50 de min. după stimulare |
|---|---|---|---|---|
| | | 0,5—2 min. | 10 minute | |
| ARP-sînge arterial mμg/ml/3 h | 8,9 ± 1,0 | — | 42,7 ± 9,4 | 15,5 ± 1,7 |
| Presiunea sanguină sistolică (mmHg) | 158 ± 7 | 295 ± 18 | 257 ± 15 | 160 ± 6 |
| Presiunea sanguină diastolică (mmHg) | 98 ± 6 | 157 ± 10 | 147 ± 9 | 98 ± 5 |
| Epinefrina plasmatică mμg/ml | 0,5 ± 0,1 | — | 1,4 ± 0,3 | 0,9 ± 0,2 |
| Norepinefrină plasmatică (mμg/ml) | 3,7 ± 0,7 | — | 4,1 ± 0,5 | 4,1 ± 1,7 |

ganism provoacă o eliberare sporită de renină (Vander, 1965, Wathen și colab., 1965 ; Assaykeen și colab., 1968).

Este cunoscut faptul că hipoxia sistemică determină nu numai hipoxie renală ci și descărcări simpatice reflexe și secreție crescută de catecolamine medulosuprarenale, avînd drept rezultat atît alterarea hemodinamicii renale cît și a rezorbției tubulare. Pornind de la aceste considerente, Ishikawa și colab. (1973) au studiat efectele hipoxiei renale asupra secreției de renină. În condiții de menținere constantă a presiunii de perfuzie a rinichiului (120 mm Hg), hipoxia creată prin inspirația de amestec gazos sărac în oxigen (5% oxigen și 95% azot) timp de 5 minute, a determinat scăderea concentrației reninei în sîngele venos recoltat din acest organ independent de nivelul catecolaminelor sanguine și inervația simpatică renală.

Aceste observații sînt cu totul diferite de rezultatele publicate anterior de Oliver și Brody (1965) și Gould și Goodman (1970) care au obținut creșterea eliberării de renină după hipoxie prelungită sau ale lui Huidobro și Braun-Menendez (1942) și Skinner și colab. (1964) care nu au găsit nici o modificare a secreției de renină în hipoxia acută, realizată prin administrare de KCN, respectiv inspirație de oxigen la presiune scăzută.

Ishikawa și grupul său interpretează această scădere a secreției de renină, obținută prin deficit de oxigen, datorită probabil alterării încărcării cu sodiu a maculei densa, fie prin modificarea permeabilității pentru Na, fie printr-o perturbare a metabolismului aerob al celulelor maculare.

Scanned with OKEN Scanner

## IMPLICAȚIILE CATECOLAMINELOR ÎN PROCESUL DE SECREȚIE AL RENINEI

Studiile care au urmărit variațiile secreției de renină induse de activitatea directă sau neuroreflexă a simpaticului renal au prevăzut că acestea sînt cel puțin în parte rezultatul modificării catecolaminelor circulante.

Într-un studiu efectuat pe cîini anesteziați cu cloraloză, Ueda și colab. (1970) a observat că perfuzia de norepinefrină în cantități mai mici de 10 μg/kg/min nu induce modificări ale activității reninei în sîngele venos renal. Din contra, doze mai mari de norepinefrină produc o marcată creștere a secreției de renină însoțită de creșterea presiunii sanguine (fig. 18), pentru ca după 30 minute de la încetarea perfuziei, renina să revină treptat către valorile bazale atît în circulația sistemică cît și în sîngele recoltat din vena renală.

Rezultatele obținute de grupul condus de Ueda le confirmă, în parte, pe acelea publicate de Vander (1965) și Wathen și colab. (1965) care au arătat că dozele mici de norepinefrită nu produc nici o modificare a secreției de renină. Efectele dozelor mari sînt asemănătoare cu acelea observate anterior de același grup de cercetători, prin stimularea mezencefalului.

Răspunsul secretor al AJG la norepinefrină nu este afectat prin injectarea de dibenamină în artera renală.

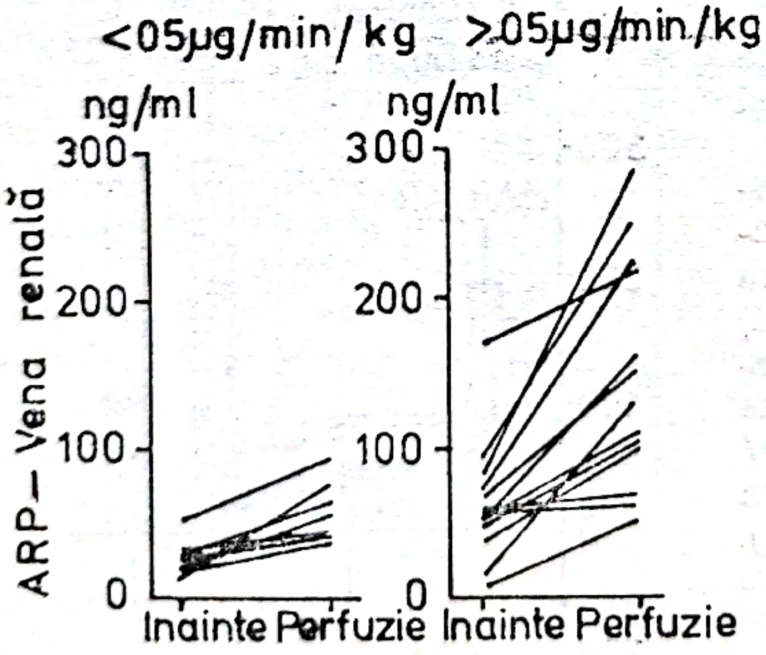



*Figura 18*

*Activitatea reninei plasmatice determinată în sîngele venos renal înainte și după perfuzia cu norepinefrină (Ueda și colab. 1970).*

Creșterea eliberării reninei indusă de norepinefrină însoțește reducerea fluxului sanguin renal, a filtrării glomerulare, volumului urinar și excreția urinară a sodiului. Dibenamina blochează ultimele efecte ale norepinefrinei în schimb eliberarea de renină nu este interesată (fig. 19, 20). Se observă deci că modificările de hemodinamică renală sau de excreție a sodiului nu sînt necesare pentru procesul de schimbare a renin eliberării norepinefrin-dependentă. Aceas-

tă observaţie vine în dezacord cu ipoteza emisă de Vander (1967), dar sprijină rezultatele publicate de Michelakis şi colab. (1969) care au obţinut prin experienţe in vitro stimularea eliberării de renină de către norepinefrină. Se detaşează astfel ideia posibilităţii de influenţare directă prin catecolamine a proceselor chimice ce stau la baza elaborării de renină.

Întrucît mecanismul prin care aminele presoare modifică secreţia de renină nu a fost clarificat pînă la etapa respectivă, s-a încercat ulterior să se obţină rezultate privind interferarea receptorilor adrenergici renali. Cercetările au fost canalizate pe două direcţii : pe de o parte prin urmărirea efectului de excitare directă iar pe de alta prin blocare specifică şi diferenţială.

Administrarea de izoproterenol (substanţă ce acţionează exclusiv pe calea beta-receptorilor adrenergici) în circulaţia renală determină chiar la doze foarte mici (mai joase de 0,5 µg/kg/min) creşterea ARP în sîngele venos renal (fig. 21).

Posibilităţile de blocare selectivă a celor două grupe de receptori adrenergici a suscitat interes pentru un număr mai mare de cercetători. Astfel, Winer şi colab. (1959) au presupus că acţiunea a

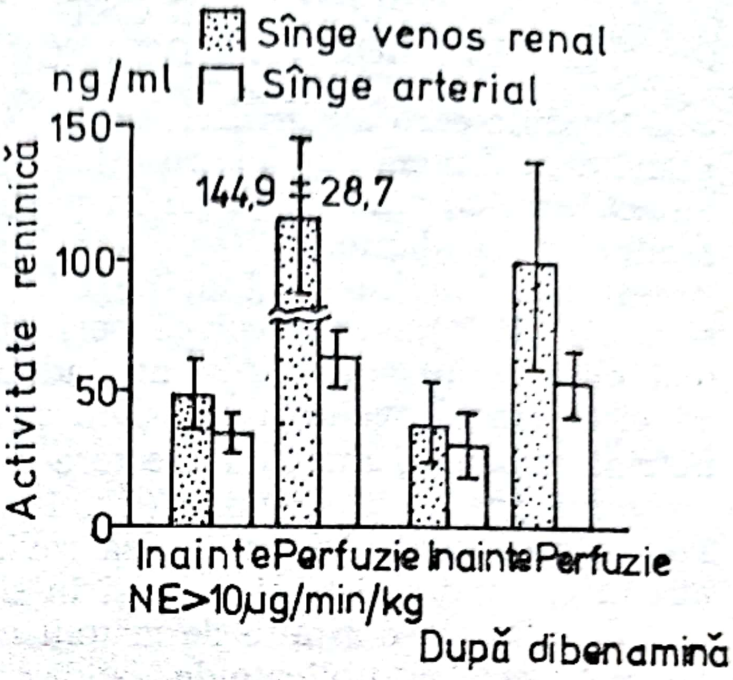



*Figura 19*
*Variaţii ale activităţii reninei plasmatice prin perfuzia de noreprinefrină înainte şi după injectarea de dibenamină în artera renală*

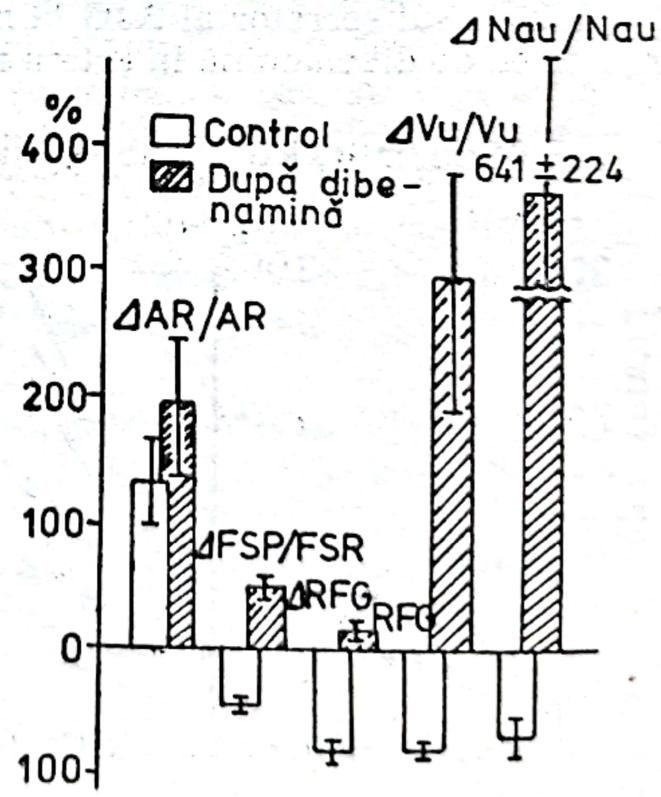



*Figura 20*
*Efectul norepinefrinei asupra eliberării de renină, fluxului sanguin renal, filtrării glomerulare, volumului urinar şi excreţiei de sodiu.*

Scanned with OKEN Scanner

numeroși stimuli capabili să modifice eliberarea reninei poate fi mediată prin intermediul alfa sau beta-receptorilor adrenergici.

Ueda și colab. (1970) au observat o inhibiție a procesului de stimulare a eliberării de renină prin izoproterenol după injectare de propranolol (blocant beta-adrenergic) în cantitate de 1 mg/kg la cîine.

Passo și colab. (1971) au urmărit efectul blocării receptorilor adrenergici asupra fenomenului de stimulare reflexă (ca urmare a excitării unor arii ale bulbului rahidian) asupra eliberării de renină. Administrîndu-se fenoxibenzamină (blocant alfa-adrenergic) în cantitate de 3—6 mg/kg, s-a observat o potențare a efectului de stimulare a secreției de renină după excitarea bulbului. Propranololul, beta-blocant, introdus în cantitate de 0,4 mg/kg reduce marcant același efect de stimulare a secreției de renină.

În încercarea de a găsi o explicație a acestor observații, Passo arată că în timp ce alfa-blocanții reduc hemodinamica renală ca urmare a stimulării simpatice și în același timp cresc secreția de renină, propranololul induce modificări similare cu acelea produse de activarea alfa-receptorilor

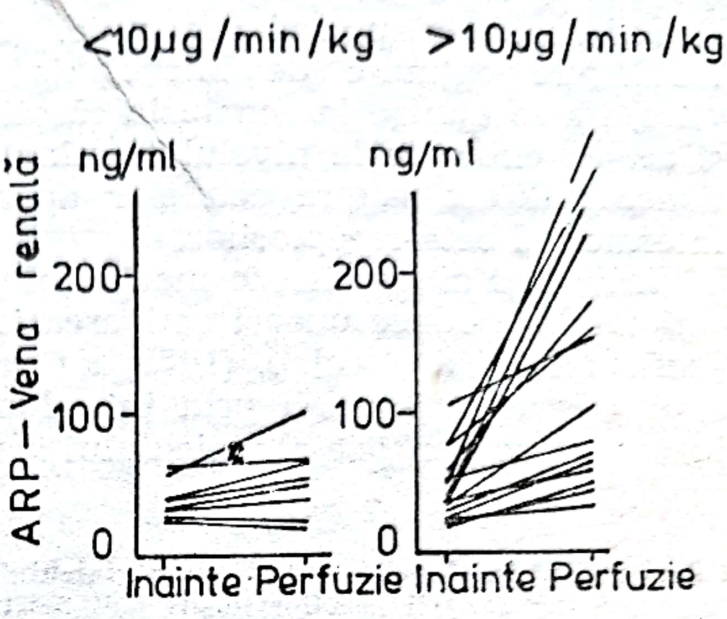



*Figura 21*

*Acțiunea izoproterenolului asupra secreției de renină.*

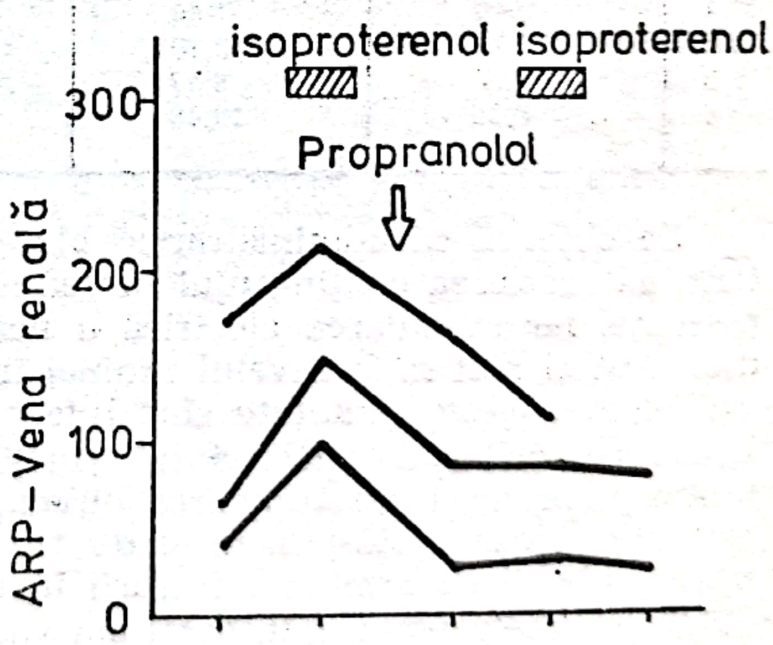



*Figura 22*

*Acțiunea izoproterenolului asupra ARP din sîngele venos renal înainte și după tratare cu propranolol.*

şi reducerea răspunsului reninic. Alăturînd acestor observaţii rezultatele obţinute de Michelakis pe suspensie de rinichi in vitro, Passo ajunge la concluzia că atît catecolaminele circulante cît şi acelea eliberate la nivelul terminaţiilor simpatice intrarenale acţionează direct asupra celulelor aparatului juxtaglomerular prin intermediul beta-receptorilor.

Încercînd să descifreze mecanismul prin care stimularea simpatică locală produce uneori activarea iar alteori frînarea secreţiei de renină, Haulică şi colab. (1972) au practicat blocarea beta-receptorilor adrenergici renali prin introducerea de alderlin (3—5 mg/l) în sîngele de perfuzie al rinichiului izolat (tabel 20).

*Tabel 20*

**Valorile ARP în sîngele de perfuzie a rinichiului de cîine izolat în condiţiile excitării nervilor renali înainte şi după alderlin**

| Nr. exp. | ARP µg/l | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Valoarea iniţială | Excitarea nervilor renali | Alderlin | Excitarea nervilor renali |
| 1 | 2,40 | 1,40 | 3,70 | 8,10 |
| 2 | 9,11 | 8,70 | 8,33 | 9,61 |
| 3 | 10,77 | 8,57 | 9,84 | 10,89 |
| 4 | 8,53 | 10,48 | 12,48 | 13,88 |

Se observă că administrarea blocantului beta-adrenergic determină creşterea conţinutului în renină în trei din cele patru experienţe, iar stimularea electrică a nervilor renali, pe acest fond, a crescut şi mai mult nivelul reninei în sîngele efluent al rinichiului izolat. Aceste rezultate sînt interpretate în sensul participării beta-receptorilor adrenergici la apariţia efectelor predominent inhibitorii, produsă de stimularea directă sau reflexă a componentei simpatice renale. Răspunsurile de tip excitator, mai rar întîlnite, apar probabil ca urmare a intrării în activitate a alfa-receptorilor.

Din datele prezentate deja, am văzut că răspunsul secretor reninic din cursul hemoragiei poate rezulta fie în urma stimulării baroreceptorilor fie a maculei densa la care se mai adaugă şi participarea nervilor renali. Luînd în consideraţie implicaţiile componentei simpatice renale, Tenyi şi colab. (1973) au urmărit influenţa blocanţilor adrenergici în aceste circumstanţe. Astfel în timp ce blocanţii alfa-adrenergici de tipul fentolaminei, nu au nici un efect, propranololul reduce moderat, dar semnificativ, răspunsul hipersecretor cauzat de hemoragie.

Scanned with OKEN Scanner

Stimularea adrenosimpatică din cursul hipoglicemiei, indusă de administrarea de insulină, se însoțește de o creștere semnificativă a secreției de renină (Assaykeen și colab., 1970). Administrarea de blocanți alfa-adrenergici potențează acest răspuns la hipoglicemie în timp ce propranololul îl suprimă.

Desigur aceste rezultate exemplifică suficient de elocvent participarea sistemului nervos simpatic și în mod deosebit a beta-receptorilor la mecanismul secreției din cursul hemoragiei.

Participarea beta-receptorilor adrenergici în procesul de eliberare a reninei de către celulele aparatului juxtaglomerular a fost evidențiată și în cazul anesteziei cu ketamină. Corssen și Domino (1966) semnalaseră ridicarea nivelului presiunii sanguine și a debitului cardiac în cursul anesteziei cu ketamină la oameni, pe care le atribuiau activării sistemului nervos simpatic. Plecînd de la aceste observații Tanaka și Pettinger (1974) au constatat că efectele cardiovasculare respective se însoțesc și de modificări ale conținutului în renină al plasmei sanguine. Secreția este dependentă de doza de ketamină administrată și precede efectele cardiovasculare (fig. 23, 24).

Desfășurarea secvențială a fenomenelor descrise anterior sugerează că efectele cardiovasculare ale ketaminei ar putea fi induse prin renina eliberată. Dealtfel, această supoziție este susținută și de faptul că propranololul suprimă efectele induse de administrarea ketaminei (fig. 25).

Îndepărtarea sursei de renină prin nefrectomie, împiedică apariția efectelor vasculare ale ketaminei, demonstrîndu-se astfel că acestea sînt rezultatul eliberării sporite de renină de către rinichi.

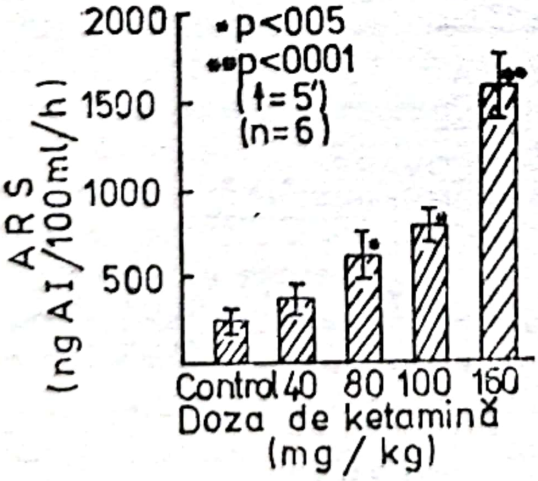



*Figura 23*
*Relația dintre activitatea reninei plasmatice și doza de ketamină administrată.*

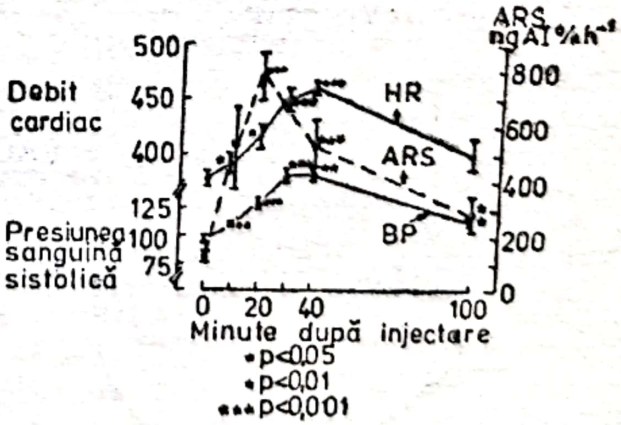



*Figura 24*
*Valoarea activității reninei serice, a debitului cardiac și a presiunii sistolice în cursul administrării de ketamină.*

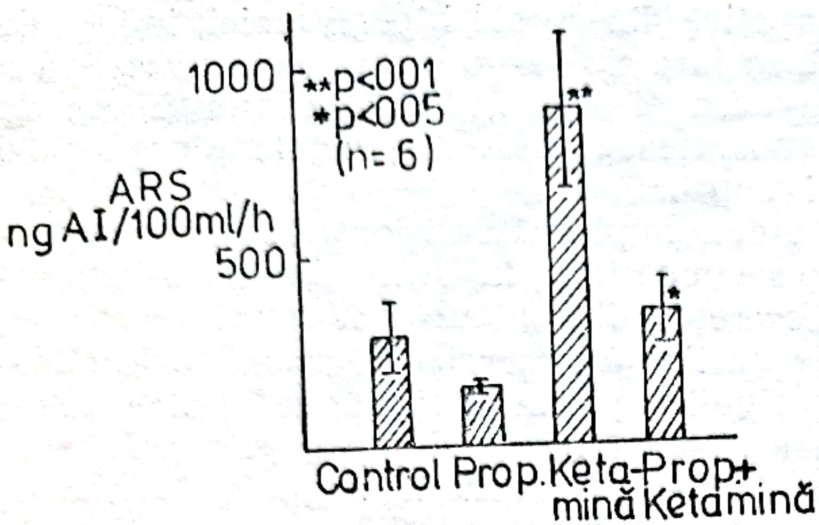



*Figura 25*

*Efectele propranololului asupra nivelului reninei serice înainte și după administrarea ketaminei.*

Făcînd o analiză a datelor existente în literatură prin prisma rezultatelor proprii, Haulică și colab. (1973) propun următoarea schemă privind intervenția sistemului simpatico-adrenergic în mecanismul secreției de renină (fig. 26).

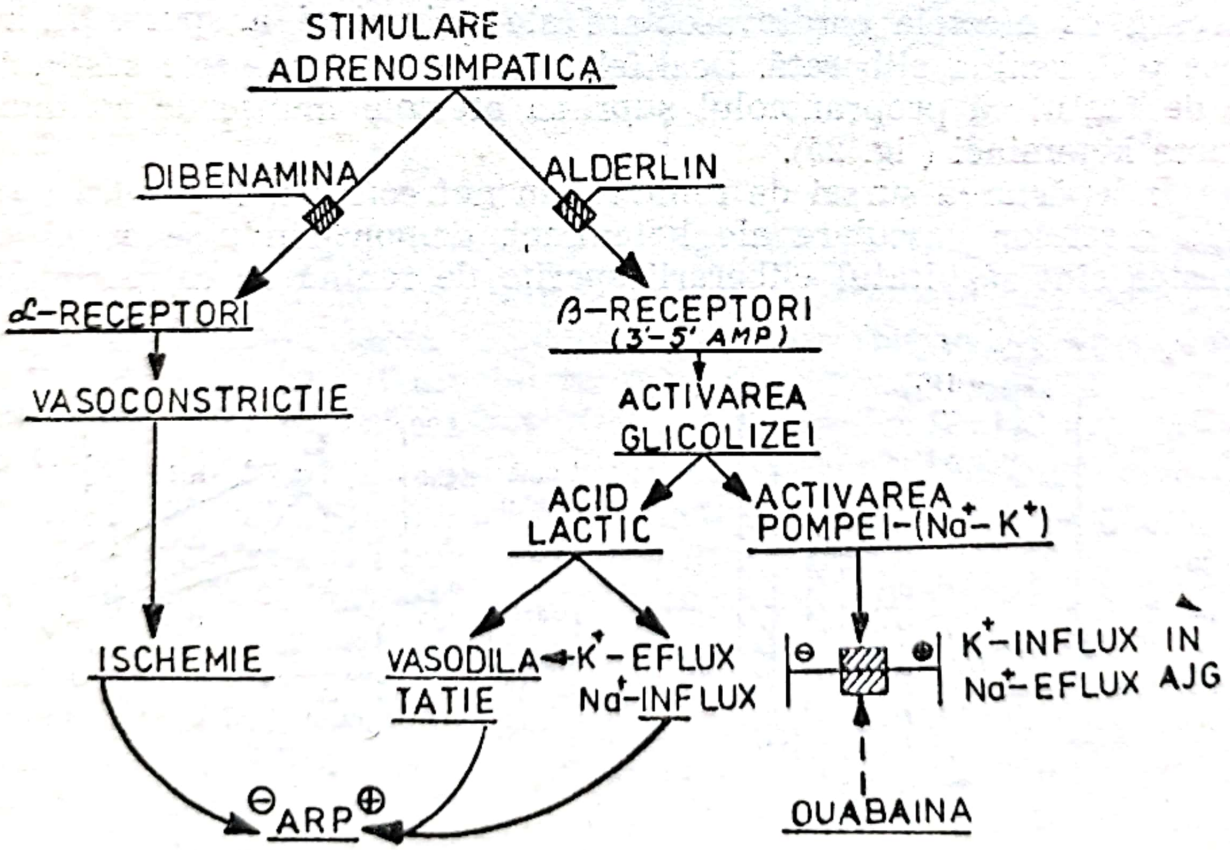



*Figura 26*

***Mecanismul de acțiune a sistemului nervos simpatic asupra secreției de renină.***

## D. ASPECTE PARTICULARE PRIVIND MECANISMUL DE REGLARE A SECREȚIEI DE RENINĂ

Numeroși alți factori au fost incriminați ca fiind responsabili de variații ale nivelului de secreție al reninei. Dintre aceștia, anumiți hormoni și chiar angiotensina prezintă un interes mai particular pentru diferite grupuri de cercetători. Deosebit de interesante sînt și datele obținute în condițiile în care organismul este solicitat prin mai multe verigi neuro-hormonale, așa cum se întîmplă în cursul modificării posturii, efortului fizic, accelerației pozitive etc.

### CONTROLUL HORMONAL AL SECREȚIEI DE RENINĂ

S-a demonstrat că angiotensina intervine în mecanismul de feed-back negativ ce reglează secreția de renină, independent de modificările presiunii arteriale în teritoriul renal sau a secreției de aldosteron (De Champlain și colab., 1966 ; Genest și colab., 1965 ; Vander și Geelhoed, 1965). Vander și Geelhoed, (1965) au observat că efectul de creștere a eliberării de renină, indus la cîini prin constricția aortică sau ocluzie ureterală, este suprimat prin injectarea intravenoasă de angiotensină în doze mici, deși presiunea în artera renală era constant diminuată. Efectul inhibitor al angiotensinei asupra secreției de renină la cîini a fost ulterior confirmat și de Bunag și colab. (1966). Genest și colab. (1965) au obținut reducerea nivelului reninei circulante la oameni cu depleție sodată prin injectarea de angiotensină în doze ce nu ating efectul presor. De asemenea, administrarea de aldosteron atît la cîini (Geelhoed și Vander, 1967) cît și la oameni (De Champlain și colab., 1966) menținuți în condițiile similare experimentelor anterioare induce reducerea ARP.

Mecanismul prin care acest feed-back negativ își exercită acțiunea este încă incomplet cunoscut. Se poate însă preciza că nivelul plasmatic al angiotensinei poate juca un rol important în controlul secreției de renină. Tot așa s-ar putea explica fenomenul descris în urma ridicării clampajului arterei renale din hipertensiunea de tip Goldblatt.

Se presupune că angiotensina ar acționa direct la nivelul rinichiului întrucît perfuzia peptidului în artera renală scade secreția de renină la oaia cu depleție sodată, fără a avea însă efecte asupra presiunii sanguine sistemice. (Blair-West și colab., 1971).

Deosebit de interesante sînt datele obținute de Vandongen și colab. (1974), pe rinichiul de șobolan izolat și perfuzat in vitro. Ei au constatat necesitatea specificității structurale a angiotensinei nu

numai pentru activitatea sa presoare, ci şi pentru efectul inhibitor asupra secreţiei de renină. Astfel, îndepărtarea fenilalaninei de la carbonul terminal, determină dispariţia atît a efectelor presoare cît şi a celui de inhibiţie a secreţiei de renină.

De asemenea, derivaţii 5 Val-angiotensină 3-8, 4-8 şi 1-7 care nu au efect presor sau analogul său 1-Sar-8-Ala-angiotensina II nu produce inhibiţia secreţiei de renină, în timp de heptapeptidul 5-Val-angiotensină-2-8 care are proprietăţi vasoconstrictoare produce şi inhibiţia secreţiei de renină.

Întrucît şi introducerea angiotensinei I în lichidul de perfuzie a rinichiului induce acelaşi efect inhibitor asupra secreţiei de renină, se poate preciza că acesta este rezultatul conversiei intrarenale a decapeptidului.

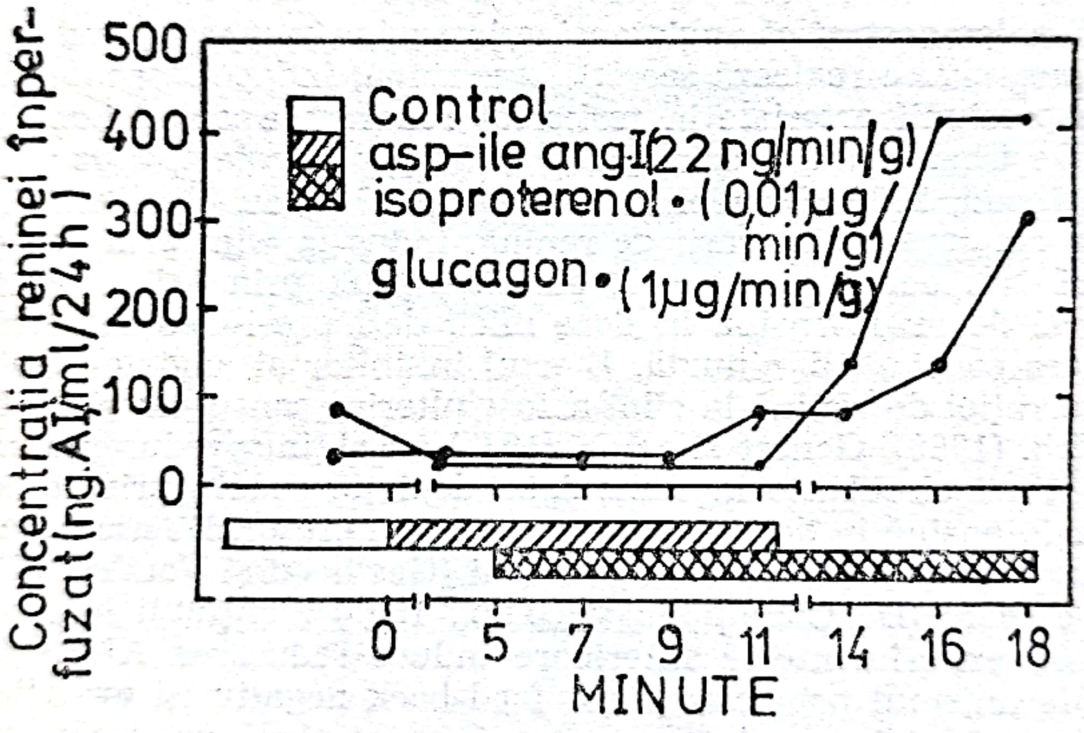



*Figura 27*

*Efectul angiotensinei asupra conţinutului în renină înainte şi după introducerea de izoproterenol sau glucagon.*

Efectul de inhibiţie al secreţiei de renină este independent de cel presor întrucît secreţia de renină rămîne la un nivel foarte coborît chiar după îndepărtarea vasoconstricţiei renale prin administrarea de izoproterenol sau glucagon (fig. 27).

Aceste rezultate pot fi explicate atît prin teoria barorecepţiei cît şi ca urmare a modificării încărcării cu Na a tubului renal.

Alte argumente în favoarea părerii că angiotensina îşi manifestă acţiunea inhibitoare asupra secreţiei de renină prin efect direct

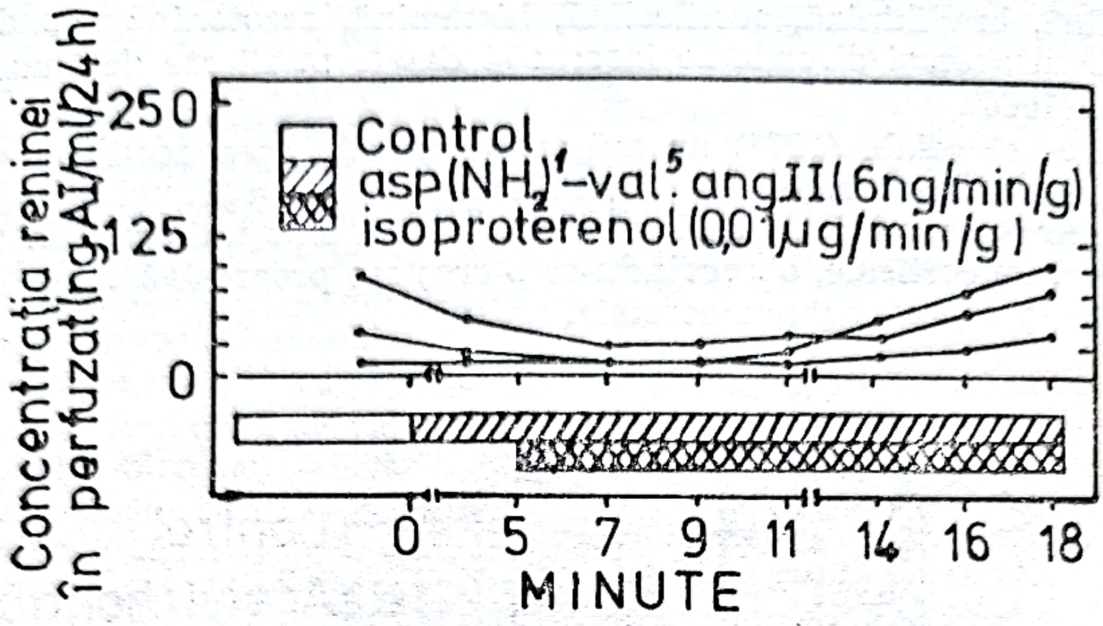



*Figura 28*

*Nivelul activității reninei în cursul perfuziei cu angiotensină și izoproterenol.*

sînt aduse de Michelakis (1971) și Rosset și Veyrat (1971) care au observat o scădere a eliberării bazale de renină prin adaus de 1-Asp ($NH_2$), 5-Val-angiotensină II în suspensia de celule renale și respectiv pe felii de rinichi.

Mecanismul exact prin care angiotensina II își manifestă efectul inhibitor asupra secreției de renină și în aceste circumstanțe, nu este clar. Se poate presupune însă că întrucît efectele izoproterenolului și glucagonului sînt mediate de către 3′-5′-AMP ciclizat (Robinson și colab., 1971) angiotensina II ar inhiba sinteza acestui compus și implicit activitatea adenilciclazei.

Secreția de renină poate fi modificată și de alți hormoni decît angiotensina și catecolaminele. Astfel, Bunag și colab. (1966) au observat că vasopresina are un efect inhibitor asupra secreției de renină, indus probabil datorită reducerii presiunii renale de perfuzie. Oxitocina, cel de al doilea hormon neurohipofizar, este ineficace. Dozele de vasopresină utilizate în aceste experiențe au fost foarte mari și de aceea aceste date ar trebui reluate pentru elucidarea mecanismului. Urmărind secreția de renină la cîini, Fasciolo (1965) nu a obținut nici o modificare după injectarea de acetilcolină, histamină, vasopresină, somatotrop sau ACTH. Injectarea intravenoasă de kalikreină induce un efect stimulator asupra eliberării de renină la cîini anesteziați fără ca acest efect să fie prezent și la animale neanesteziate. Vander și Luciano (1967) nu au obținut nici o modificare a secreției de renină ca urmare a injectării în artera renală de

kalidină, bradikinină, acetilcolină, histamină, serotonină sau dopamină. În aceeaşi direcţie se înscriu şi datele publicate de Bunag şi colab. (1966).

Abe şi colab. (1973) au arătat că introducerea acetilcolinei în sîngele care irigă rinichiul determină o creştere a fluxului sanguin total. Aceste modificări de hemodinamică nu sînt uniforme în toate ariile zonei corticale, observîndu-se o creştere progresivă dinspre suprafaţă spre profunzimea acesteia.

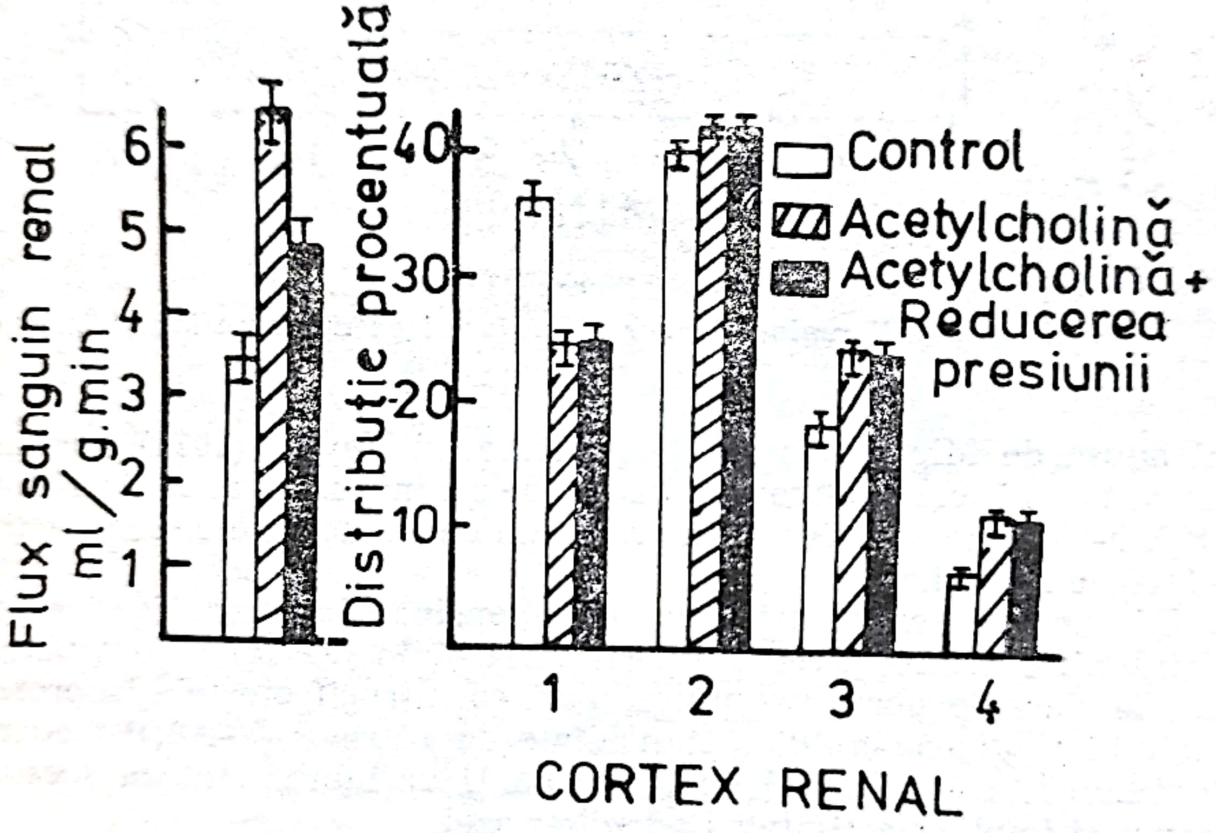



*Figura 29*
*Distribuţia procentuală a fluxului sanguin total în condiţii normale şi după administrarea de acetilcolină.*

Reducerea presiunii sanguine pe fondul de perfuzie cu acetilcolină determină o scădere semnificativă a fluxului sanguin total în rinichi în timp ce rata fluxului în diferitele arii ale zonei corticale se menţine la valori mai ridicate faţă de perioada iniţială. În acelaşi timp cu modificările de flux amintite se produce o creştere brutală a conţinutului în renină atît în sîngele venos renal cît şi în cel colectat din circulaţia sistemică (fig. 29).

Efecte asemănătoare semnalase deja Tagawa şi Vander (1969) şi Baer şi colab. (1970) aşa încît se poate aprecia că ischemia corticală nu este factorul major care intervine în eliberarea de renină.

Scanned with OKEN Scanner

Scăderea presiunii arteriale la nivelul rinichiului, fie că este sau nu asociată de administrarea de acetilcolină, determină o scădere a fluxului filtrării glomerulare și a eliminării sodiului prin urină. În aceste condiții, macula densa poate avea rol în stimularea secreției de renină (Nash și colab., 1968, Tagawa și Vander, 1969). Abe și colab. (1973) au arătat că reducerea presiunii de perfuzie în timpul ocluziei ureterale produce de asemenea creșterea secreției de renină, fără să se însoțească de nici o modificare a fluxului sanguin.

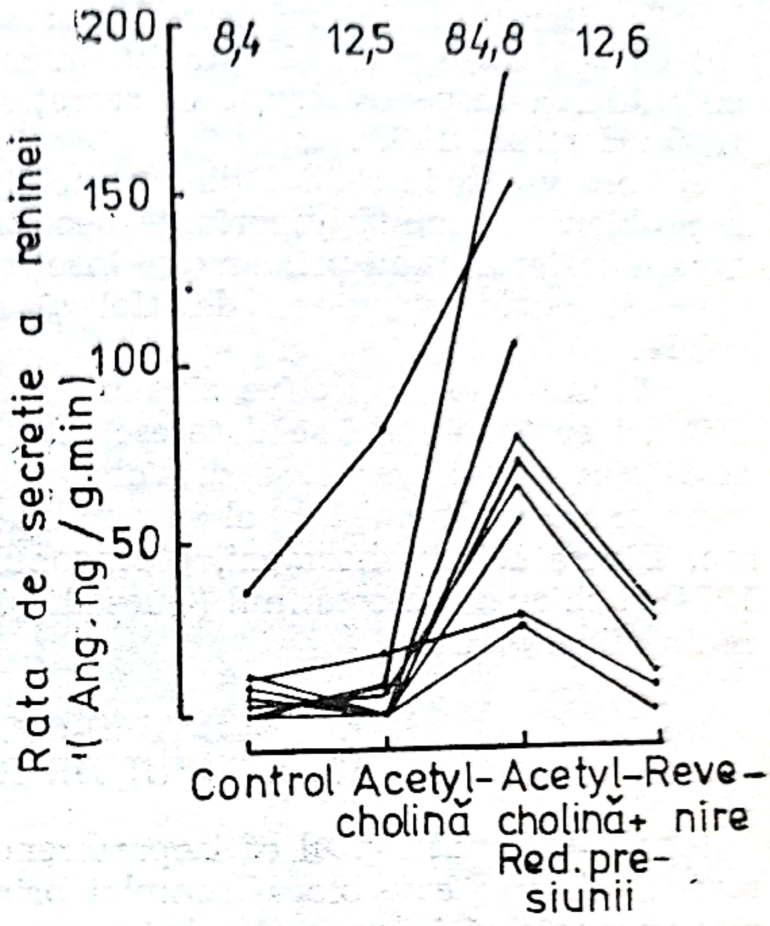



*Figura 30*

*Efectul acetilcolinei și presiunii joase de perfuzie asupra secreției de renină.*

Aceste rezultate susțin atît posibilitatea de stimulare a baroreceptorilor din media arteriolei aferente întrucît în aceste experiențe, reducerea presiunii de perfuzie de la 142 la 105 mm Hg induce atît scăderea presiunii transmurale cît și a tensiunii peretelui vascular.

De asemenea, datele obținute de Abe și colab. (1973) pun în evidență mecanismul de autoreglare zonală realizat prin eliberarea unei cantități mai mari sau mai mici de renină. Acetilcolina introdusă abolește acest fenomen de autoreglare, iar scăderea presiunii, pe acest fond, stimulează puternic elaborarea de renină.

Un aspect important al problemei respective este discutat de Vander (1967), care a arătat că injectarea intravenoasă la cîini, a unor mici cantități de urină, de la aceeași specie, imediat după emisie, stimulează secreția de renină fără a avea influențe semnificative asupra presiunii sanguine.

Există de asemenea unele date care demonstrează indirect (exemplul depleției sodate) că și alți factori hormonali încă neidentificați pot interveni în controlul secreției de renină.

În literatură sînt relatate numeroase observaţii care au precizat că atît excesul cît şi deficitul în mineralocorticoizi este asociat cu scăderea respectiv creşterea secreţiei de renină (Gross şi colab., 1965 ; Hartroft, 1963).

Vom vedea într-unul din capitolele următoare că acest aspect al problemei prezintă importanţă deosebită în clinica umană întrucît hiperaldosteronismul primar este însoţit de o reducere marcată a reninei şi angiotensinei ca dealtfel şi a granularităţii juxtaglomerulare.

Modificările respective sînt interpretate diferit. Deşi unii cercetători susţin că ele se datoresc alterării balanţei sodate, majoritatea sînt de părere că se dezvoltă un mecanism de feed-back într-un cadru mult mai larg al sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Dintre ceilalţi hormoni, glucagonul (Fernandez-Cruz şi colab., 1974) şi chiar somatostatinul (Quesada şi colab., 1976) exercită efecte renin-eliberatoare.

## EFECTELE AMP-CICLIC ASUPRA ELIBERĂRII DE RENINĂ

Am menţionat faptul că izoproterenolul stimulează eliberarea de renină, efect ce este blocat complet prin tratare cu propranolol. Ori este cunoscut că în general substanţele ce stimulează beta-receptorii adrenergici activează adenilcilaza membranară şi prin aceasta creşte sinteza de AMP-ciclizat în celulele respective.

Plecînd de la aceste constatări, Yamamoto şi colab. (1973) au introdus în artera renală dibutiril AMP-ciclic şi au observat o creştere a conţinutului în renină atît a sîngelui recoltat din vena renală cît şi în sîngele arterial sistemic. În acelaşi timp a crescut şi rata secreţiei de renină [(ARP din sîngele venos renal — ARP sînge arterial sistemic) × fluxul plasmatic renal]. Datele respective sînt similare cu rezultatele obţinute de Hauger-Klevene (1970) la şobolan şi Allison şi colab. (1972) la cîine. Continuarea perfuziei cu d-AMP-ciclic timp de 50—60 minute se însoţeşte de scăderea nivelului ARP din sîngele venos renal în timp ce în circulaţia arterială sistemică renina se găseşte tot la valori ridicate (fig. 31).

Concomitent cu aceste modificări, d-AMP-ciclic determină şi creşterea fluxului sanguin renal, diurezei şi a secreţiei de sodiu. Toţi aceşti parametri revin la valorile de control după încetarea perfuziei. Cum d-AMP-ciclic determină creşterea fluxului sanguin renal (FSR) şi a excreţiei de $Na^+$, fără nici o modificare a presiunii sanguine sistemice, efectul de stimulare al secreţiei de renină nu poate fi explicat prin clasica teorie a barorecepţiei sau a maculei densa.

Scanned with OKEN Scanner

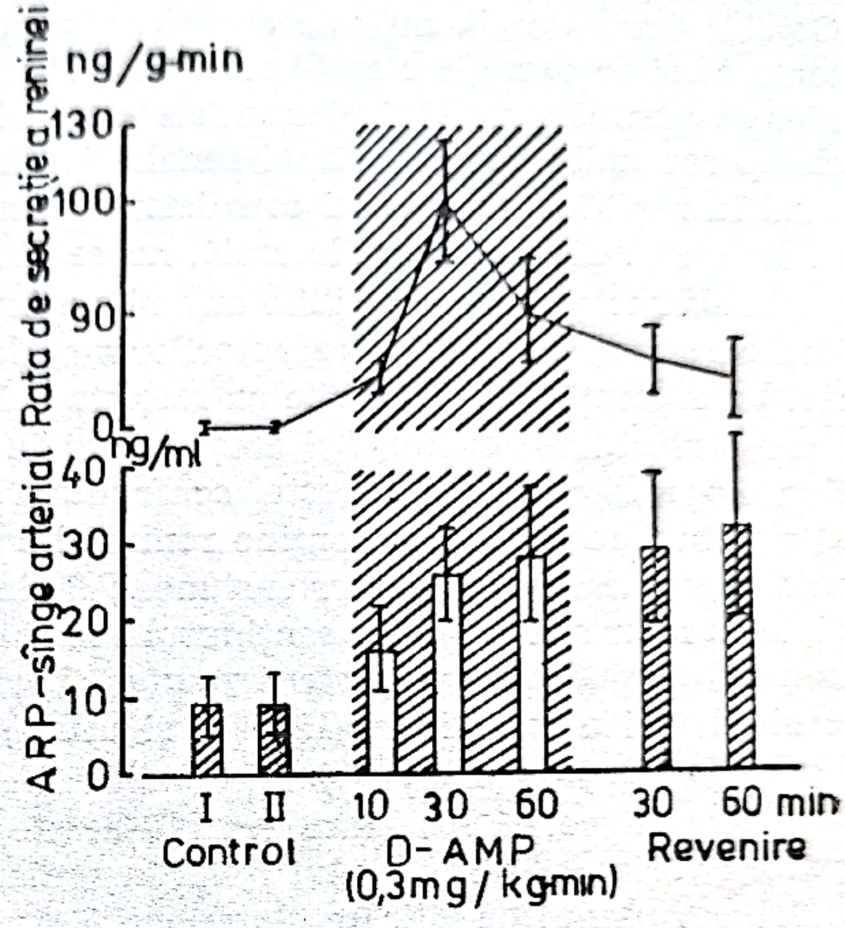



*Figura 31*

*Efectul perfuziei cu dibutiril AMP-ciclic în artera renală asupra ARP din sîngele arterial sistemic și ratei de secreție a reninei.*

Același aspect al eliberării de renină a fost urmărit de grupul condus de Yamamoto (1973) și pe felii de cortex renal. Introducerea în mediu de d-AMP-ciclic este urmată de un efect bifazic ; într-o primă perioadă de timp (30 minute) se produce stimularea renin-eliberării (20%) pentru ca ulterior (120 minute) să se observe un efect de deprimare.

De asemenea, d-AMP-ciclic stimulează și eliberarea reninei atunci cînd este introdus în fracția ce conține granule de renină, rezultată în urma centrifugării omogenatelor de cortex renal.

Ca o concluzie a acestor experiențe, Yamamoto și colab. (1973) precizează că AMP-ciclic ar media procesul de stimulare a secreției de renină prin efect beta-adrenergic. Această părere este susținută și de experiențe anterioare care arătau că teofilina (inhibitor al fosfodiesterazei) stimulează eliberarea de renină la oameni și cîine (Winer și colab., 1969 ; Reid și colab., 1972 ; Kawanishi și colab., 1972).

## SECREȚIA DE RENINĂ ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ EXPERIMENTALĂ

Utilizarea nivelului reninei plasmatice ca indicator al variațiilor de secreție a reninei de către rinichi la animale cu hipertensiune

Goldblatt unilaterală nu este adecvată întrucît el reprezintă rezultanta ratei de excreţie a ambilor rinichi. Pentru a înlătura acest neajuns s-a urmărit nivelul plasmatic al reninei în vena renală. Astfel, clamparea unilaterală a arterei renale determină creşterea conţinutului în renină a rinichiului cotrolateral rămas intact, în timp ce la animale cu nefrectomie unilaterală, nu se observă nici o modificare.

Rezultatele sînt compatibile cu ambele interpretări, atît a stimulării baroreceptorilor cît şi receptorilor maculari. Astfel, conform teoriei barorecepţiei, modificările ar reflecta scăderea presiunii de perfuzie a rinchiului clampat şi creşterea ei în rinichiul rămas intact. Dar teoria baroreceptoare este confruntată cu unele neclarităţi : 1) rinichiul rămas intact conţine renină din ce în ce mai puţină pe măsură ce se dezvoltă hipertensiunea ; 2) în cursul unei eventuale diete cu restricţie de sodiu conţinutul în renină a rinichiului normal creşte deşi sindromul hipertensiv suferă variaţii foarte mici sau nu prezintă nici o modificare (Bliddal şi colab., 1965 ; Gross şi colab., 1965 ; Tobian şi colab., 1958).

Adepţii teoriei maculare rezolvă aceste observaţii în felul următor : variaţiile conţinutului renal în renină ar fi rezultatul modificărilor fluxului de filtrare glomerulară şi astfel reabsorbţia sodiului va fi diferită în rinichiul clampat faţă de cel rămas normal. Constricţia unilaterală a arterei renale scade fluxul de filtrare glomerulară şi excreţia sodiului în rinichiul cu strictură arterială şi produc creşterea parametrilor respectivi în rinichii intacţi. Ridicarea obstacolului creat este urmată de creşterea fluxului filtrării glomerulare, iar excreţia de sodiu revine la nivelul dinaintea constricţiei.

Desigur, alt factor care ar putea interveni în reducerea conţinutului în renină al rinichiului normal din cursul modelului experimental precedent ar fi angiotensina formată.

## VARIAŢII ALE SECREŢIEI DE RENINĂ ÎN CURSUL SCHIMBĂRILOR POSTURALE

Poziţia ortostatică sau înclinată determină o creştere rapidă a concentraţiei plasmatice a reninei (Brown şi colab., 1966 ; Conn şi colab., 1965). Explicînd contextul hemodinamic din timpul modificărilor posturale, variaţiile secreţiei de renină pot fi interpretate ca fiind iniţiate atît la nivelul baroreceptorilor cît şi în zona maculei densa. Gordon şi colab. (1966) arată că şi în aceste condiţii, participarea sistemului nervos simpatic este indispensabilă.

Scanned with OKEN Scanner

## INFLUENȚA EFORTULUI FIZIC ASUPRA SECREȚIEI DE RENINĂ

Efortul fizic implică antrenarea tuturor funcțiilor organismului, întrucît contracțiile musculare deși aparent sînt manifestări specifice ale activității țesutului muscular, se integrează în modul de manifestare a organismului ca un tot unitar care asigură sinergiile funcționale, ca urmare a punerii în activitate a tuturor sistemelor și aparatelor organismului.

Travaliul muscular din cursul efortului fizic nu se poate realiza fără o sporire adecvată a aportului de substanțe energetice, fără intensificarea proceselor metabolice și desigur, fără creșterea eliminării substanțelor rezultate în urma reacțiilor biochimice.

Modificările care se produc sub influența efortului fizic sînt determinate și reglate de sistemul nervos central cu participarea glandelor endocrine. În acest context, un rol deosebit îl are sistemul nervos vegetativ și axul hipotalamo-hipofizo-suprarenal în vederea menținerii homeostaziei organismului.

Cum printre factorii de reglare a eliberării de renină, sistemul nervos simpatic și corticosuprarenala intervin la nivelul aparatului juxtaglomerular, prin mecanisme încă incomplet elucidate, am căutat să analizăm dacă efortul fizic, ca modalitate de activare indirectă a celor două verigi, determină variații ale activității sistemului renină-angiotensină-angiotensinază.

Într-o primă etapă s-a dozat ARP la cîini de ambele sexe înainte și după alergare pe bandă rulantă (viteza de derulare 15 km/oră) timp de 20 minute (tabel 21).

Din tabel se poate observa că efortul fizic instituit determină variații diferite ale reninei plasmatice. La unele animale de experiență ARP crește (3, 5, 6, 15), la altele (1, 4, 8, 10), se produce o scădere, iar la restul cîinilor apar variații nesemnificative atît de creștere cît și de scădere. Remarcăm de asemena că efectul de creștere al reninei plasmatice este mai pronunțat decît efectul de scădere.

Aceiași parametri i-am urmărit și la oameni normotensivi de ambele sexe. S-a efectuat un efort fizic moderat cu ajutorul unui cicloergometru (110 W, cu 60 turații/min) timp de aproximativ 3—5 minute, pînă la apariția semnelor subiective de oboseală.

Din graficul respectiv (fig. 32) se poate observa că în cele mai multe cazuri renina plasmatică nu prezintă modificări deosebite ci doar ușoare variații în plus sau în minus față de valoarea inițială. În unele cazuri (1, 5, 12) ARP a scăzut după efortul fizic respectiv, iar în altele renina nu a putut fi decelată nici înainte, dar nici după efort.



Scanned with OKEN Scanner

*Tabel 21*

**Influenţa efortului fizic asupra activităţii reninei plasmatice la clini (metoda Boucher)**

| Nr. exp. | Sexul | ARP (ug/l) | | Hematocritul | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Înainte | După | Înainte | După |
| 1 | M | 1,92 | 1,05 | 40 | 45 |
| 2 | M | 2,46 | 3,14 | 37 | 38 |
| 3 | M | 10,40 | 11,6 | 45 | 45 |
| 4 | F | 10,00 | 8,42 | 46 | 46 |
| 5 | F | 3,12 | 6,87 | 52 | 51 |
| 6 | M | 7,50 | 13,30 | 50 | 49 |
| 7 | F | 7,88 | 6,25 | 48 | 48 |
| 8 | F | 7,42 | 6,00 | 45 | 47 |
| 9 | F | 12,32 | 10,96 | 46 | 49 |
| 10 | M | 12,64 | 9,85 | 43 | 44 |
| 11 | F | 7,51 | 9,14 | 44 | 47 |
| 12 | M | 4,11 | 3,81 | 47 | 48 |
| 13 | F | 7,53 | 5,02 | 45 | 45 |
| 14 | M | 11,50 | 12,75 | 48 | 50 |
| 15 | F | 13,30 | 18,50 | 45 | 48 |
| | Media ARP | 7,84 ± 3,88 | 8,44 ± 4,33 | | |

În faţa acestor rezultate s-a căutat să se vadă dacă efortul fizic maximal influenţează nivelul reninei plasmatice în condiţiile subiecţilor normotensivi antrenaţi. În acest scop s-a urmărit la sportivi de performanţă alături de valoarea reninei şi angiotensinazei plasmatice, modificările pulsului arterial, tensiunii arteriale şi a frecvenţei respiratorii (tab. 22).

*Tabel 22*

**Influenţa efortului fizic asupra ARP la subiecţi normali antrenaţi (metoda Boucher)**

| Nr. | Numele şi prenumele | ARP (µg/l / 3h) | | Puls | | Tensiune arterială mmHg | | Nr. resp. | | Angiotensinaza (consum de angiotensină II %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Înainte | După | I | D | I | D | I | D | I | D |
| 1 | M.M. | 3,47 | 3,88 | 60 | 180 | 115/70 | 170/90 | 16 | 28 | 24 | 30 |
| 2 | L.M. | 4,21 | 8,33 | 68 | 172 | 115/80 | 170/70 | 16 | 30 | 15 | 9 |
| 3 | I.G. | 7,61 | 8,33 | 70 | 180 | 130/75 | 190/70 | 17 | 28 | 38 | 18 |
| 4 | Z.D. | 4,88 | 4,88 | 68 | 180 | 115/60 | 150/65 | 18 | 32 | 0 | 22 |
| 5 | B.M. | 3,23 | 4,23 | 80 | 168 | 140/70 | 190/80 | 16 | 28 | 63 | 41 |
| 6 | B.G. | 6,66 | 14,28 | 68 | 172 | 125/65 | 190/50 | 16 | 26 | 25 | 0 |
| 7 | C.C. | 2,73 | 4,07 | 60 | 168 | 120/80 | 170/60 | 20 | 30 | 18 | 27 |
| | Media | 4,68 ± 1,80 | | | | | | | | | |
| | | 6,85 ± 3,80 | | | | | | | | | |

Scanned with OKEN Scanner

Efortul fizic maximal determină la sportivii antrenați o creștere a ARP de la valoarea medie de 4,68±1,8 micrograme/l la 6,85±3,8 micrograme/l. Mai precis, cu excepția unui sportiv la care renina nu s-a modificat, fenomenul de creștere a ARP după efort este prezent la toți subiecții testați în limite mai mult sau mai puțin largi.

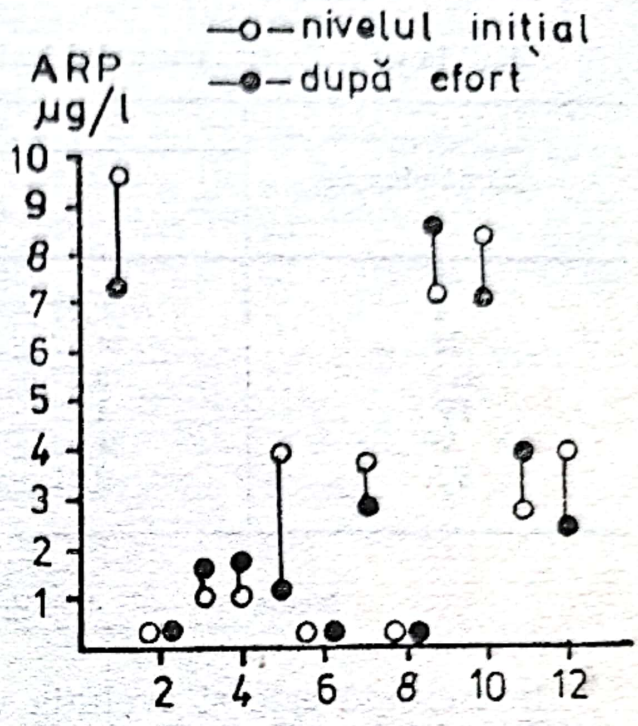



*Figura 32*

*Valoarea ARP la subiecți normotensivi înainte și după efort fizic.*

Pentru a obține unele indicații asupra mecanismului prin care efortul fizic maximal, în condițiile subiectului antrenat, determină creșterea activității reninei plasmatice, am urmărit acest parametru pe parcursul a șase săptămîni de antrenare a cîinilor prin alergare pe bandă rulantă. Efortul fizic instituit, a fost gradat pentru o viteză de derulare de 15 km/oră. În prima săptămînă s-a alergat timp de 20 minute, apoi timpul a fost crescut treptat cîte 5 minute după fiecare săptămînă de antrenament. Cîinii au fost alergați zilnic, iar probele de sînge pentru determinări s-au recoltat la începutul fiecărei săptămîni de antrenament. Concomitent cu determinarea ARP s-a dozat angiotensinaza, ionii de sodiu și potasiu din plasmă. De asemenea, s-au urmărit variațiile tensiunii arteriale, pulsului și frecvenței mișcărilor respiratorii. Determinarea presiunii arteriale s-a făcut prin metodă indirectă după ce cu cîteva săptămîni înainte am separat într-un manșon de piele una din arterele carotide comune. (tab. 23).

Din tabelul respectiv se poate observa că media ARP la cei opt cîini supuși antrenamentului se prezintă cu o valoare crescută după efortul fizic, fenomenul fiind constant la toate animalele luate în studiu.

Ceea ce se mai constată, este procesul de scădere în timp a nivelului de fond al reninei plasmatice pe măsura instalării stării de antrenament. Acest fapt de observație ar putea avea implicații terapeutice deosebite, cunoscut fiind rolul culturii fizice medicale la hipertensivi, ca mijloc de reducere treptată a secreției de renină și formării de angiotensină.

Scanned with OKEN Scanner

*Tabel 23*

**ARP în cursul antrenamentului înainte şi după efort (media a opt câini)**

| Săptămîna | Valori medii ARP (μg/l/3h) | |
|---|---|---|
| | I. E. | D. E. |
| I | 6,77 ± 1,72 | 8,86 ± 2,48 |
| II | 4,87 ± 1,85 | 5,21 ± 1,91 |
| III | 5,87 ± 2,10 | 7,19 ± 2,85 |
| IV | 4,22 ± 1,63 | 4,49 ± 1,83 |
| V | 4,33 ± 1,20 | 4,50 ± 1,60 |
| VI | 3,61 ± 1,04 | 4,32 ± 1,65 |
| Media | 4,94 ± 1,59 | 5,76 ± 3,16 |

Interesantă este şi evoluţia valorilor pe parcursul antrenamentului (tabel 24). Se observă că modificările ARP nu pot fi corelate cu variaţiile angiotensinazei sau ale electroliţilor plasmatici.

*Tabel 24*

**Variaţiile ARP, angiotensinazei şi ionilor de Na şi K din plasmă în cursul antrenamentului fizic (câinele 7 şi 8)**

| | Data experienţei | A.R.P.(μg/l) | | Angiotensinaza (consum de angiotensină II%) | | Na (mEq/l) | | K (mEq/l) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | I | D | I | D | I | D | I | D |
| Câine 7 | 13.XI.972 | 5,45 | 7,75 | 26,3 | 4,8 | 145 | 145 | 4,8 | 4,6 |
| | 20.XI.972 | 1,50 | 12,75 | 33,4 | 19,2 | 146 | 148 | 5,7 | 5,0 |
| | 27.XI.972 | 2,68 | 4,10 | 43,3 | 42,21 | 149,5 | 149,5 | 5,2 | 5,0 |
| | 4.XII.972 | 9,66 | 10,50 | 33,4 | 0 | 146,5 | 148,0 | 7,5 | 6,65 |
| | 12.XII.972 | 3,85 | 5,1 | 84,7 | 53,9 | 136 | 136 | 6,8 | 6,65 |
| Câine 8 | 20.XI.972 | 13,31 | 18,50 | 63,7 | 36,5 | 139 | 142 | 4,8 | 5,2 |
| | 27.XI.972 | 4,20 | 3,50 | 20 | 23 | 149,5 | 149,5 | 6,3 | 6,5 |
| | 4.XII.972 | 9,28 | 10,00 | 9,1 | 18,2 | 149,5 | 148,0 | 8,3 | 6,65 |
| | 12.XII.972 | 4,20 | 3,50 | 71,0 | 50,0 | 144,0 | 142,0 | 7,5 | 7,3 |
| | 18.XII.972 | 7,81 | 8,32 | 58,5 | 65,0 | 145,0 | 150,0 | 4,9 | 4,4 |
| | 25.XII.972 | 9,3 | 10,5 | 74,0 | 59,7 | 148,0 | 145,0 | 4,4 | 4,65 |

Scanned with OKEN Scanner

ARP pe parcursul antrenamentului la unele animale de experiență prezintă anumite variații uneori cu totul particulare. În majoritatea cazurilor (după perioada de efort, se observă o creștere a nivelului plasmatic al reninei la fiecare testare). Unele animale prezintă însă în săptămîna a treia sau a patra de antrenament o scădere a ARP (fig. 33 și 34). Ceea ce rămîne constant, atît în cazul studiului pe oameni cît și la cîini antrenați este fenomenul de creștere a reninei circulante după efortul fizic.

O imagine deosebită a interrelațiilor diverșilor factori implicați în mecanismul de reglare a secreției de renină, în condițiile organismului luat în totalitate, o prezintă efectul accelerației pozitive.

S-a pornit de la constatarea că imersia organismului în apă (cu excepția extremității cefalice) determină o reducere marcată a ARP

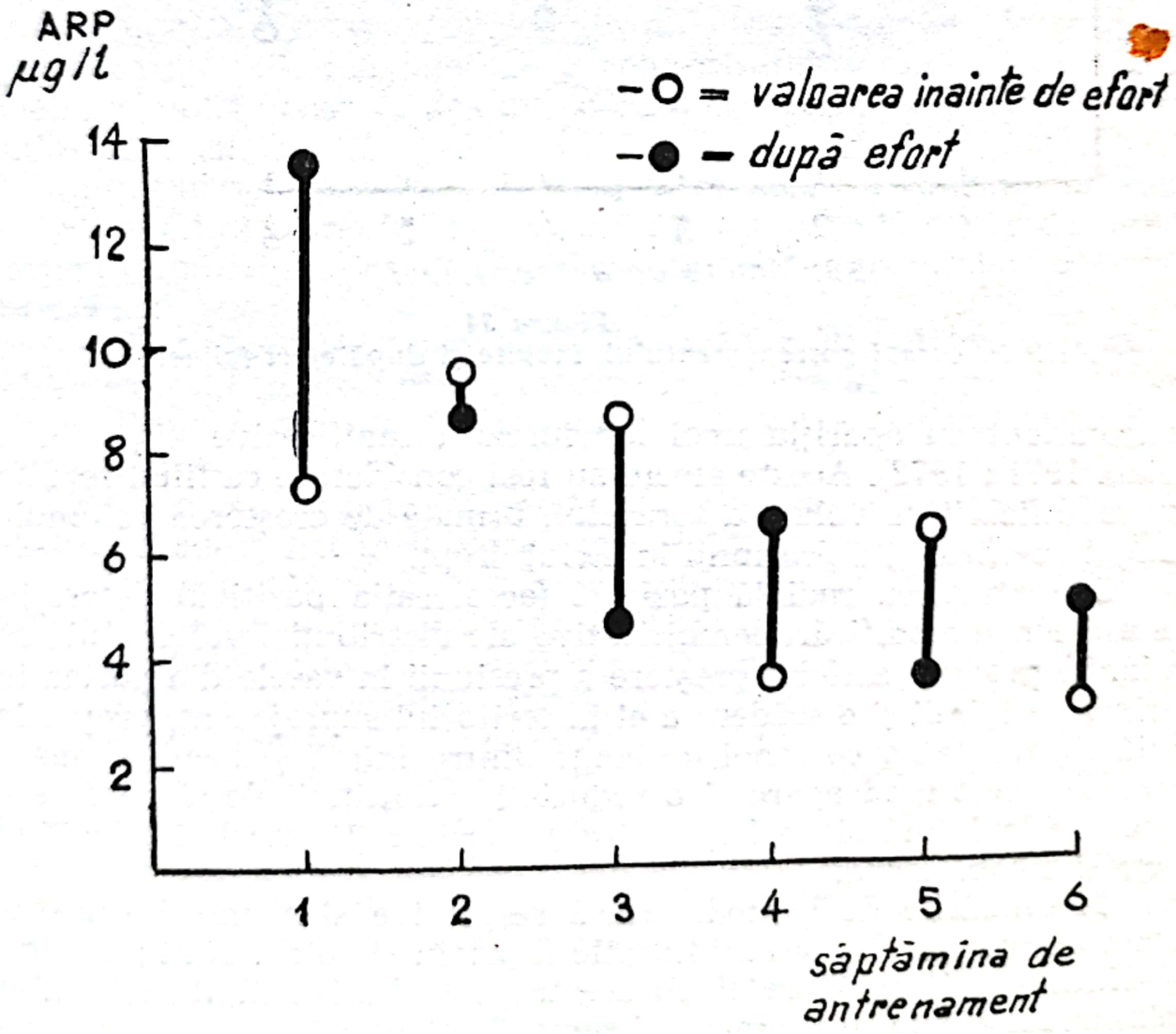



*Figura 33*
*ARP în cursul antrenamentului înainte și după efort (cîinele 4).*

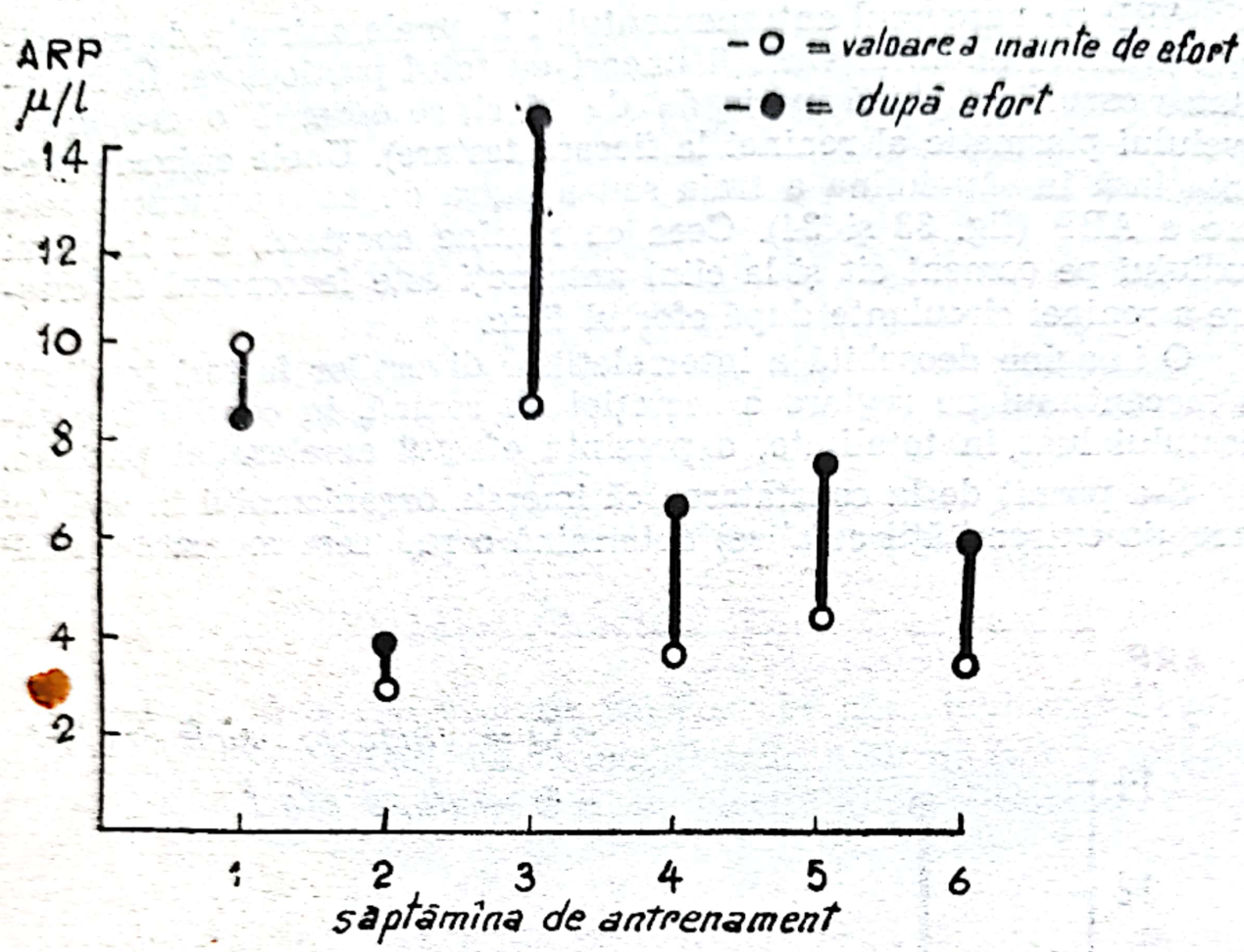



*Figura 34*
*ARP în cursul antrenamentului, înainte și după efort (cîinele 6).*

concomitent cu apariția unei natriureze semnificative (Epstein și colab. 1971 ; 1972). Aceste efecte au fost considerate ca fiind rezultatul modificării de volum a toracelui, urmate de creșterea volumului sanguin central și a presiunii în atriul drept.

Centrifugarea radială pozitivă (accelerația pozitivă) determină de asemenea modificări semnificative ale distribuției volumului sanguin. Se produce astfel o creștere a presiunii în vasele din partea inferioară a inimii și o scădere a ei în teritoriul suprajacent, proporțională cu greutatea coloanei de sînge dintre inimă și locul de măsurare. În acest mod apare și o reducere a cantității de sînge care se întoarce la inimă și deci a debitului cardiac (Howard, 1965 ; Lindberg și colab., 1960).

Modificările de hemodinamică respective sînt însoțite de un efect antinatriuretic și antidiuretic (Epstein și colab. 1974 ; Stauffer și Knudsen, 1950). Paralel cu aceste perturbări, activitatea reninei plasmatice cunoaște augmentări semnificative.

Antinatriureza apărută este în primul rînd rezultatul scăderii cantității de ion filtrat apărut în urma perturbărilor de hemodina-

mică renală și însoțite de o creștere indusă a reabsorbției sodiului la nivel tubular. Ipoteza respectivă este susținută și de constatarea că în timp ce clearance-ul creatininei revine la valoarea inițială fracția de sodiu excretat rămîne la un nivel scăzut și în perioada de revenire. Variațiile secreției de renină sînt interpretate ca fiind rezultatul modificării reasorbției sodiului tubular și nu a secreției de aldosteron. Acest lucru capătă interpretarea respectivă întrucît experimentul durează 25 minute, iar manifestarea efectelor aldosteronului reclamă o perioadă de latență de cel puțin 1—2 ore.

Scăderea secreției de renină din cursul imersiei este rezultatul excitării receptorilor din patul vascular cu joasă presiune. Creșterea ARP din timpul accelerației pozitive este interpretată de unii autori (Brennan și colab. 1971 ; Epstein și Saruta, 1971 ; Higgins și colab., 1964) ca fiind indusă de stimularea receptorilor de volum intratoracic. Epstein și colab. (1974) arată că aceste variații pot să apară ca urmare a stimulării receptorilor din media arteriolelor aferente, fie a scăderii încărcării sodate sau a concentrației ionului respectiv la nivelul maculei densa ca dealtfel și ca o consecință a activității simpatice intrarenale.

Multitudinea teoriilor care tind să explice mecanismul de control al secreției de renină ridică încă în fața cercetătorilor din acest domeniu numeroase întrebări, dintre care două prezintă importanță majoră :

— Sînt capabile aceste teorii, luate în parte, să explice observațiile experimentale privind modificarea secreției de renină ?

— Este vreuna din ele favorizată sau exclusă de datele experimentale ?

Din analiza datelor prezentate mai sus reiese pregnant dificultatea de a adera net în favoarea teoriei barorecepției sau a maculei densa, întrucît cele două zone nefronale participă la realizarea unității funcționale. Astfel, scăderea presiunii în arteriola aferentă este întovărășită de obicei de o reducere a încărcării cu sodiu a maculei densa, ca urmare a scăderii fluxului de filtrare glomerulară.

Așadar se poate afirma că în fenomenul de secreție a reninei au rol atît receptorii situați în peretele vaselor renale cît și de la nivelul maculei densa. De asemenea că secreția de renină este influențată de diferiți factori umorali (ionii de $Na^+$, $K^+$, catecolaminele) și de mecanisme nervoase mediate prin nervii renali.

O interpretare plauzibilă a acestor date acumulate pînă în prezent atribuie ambilor receptori operativitate, însă activitatea dominantă a unuia sau a celuilalt variază în funcție de anumite condiții fiziologice sau fiziopatologice. Observațiile lui Blaine și colab. (1970, 1971) asupra autonomiei funcționale a baroreceptorilor de la

Scanned with OKEN Scanner

nivelul arteriolei aferente, par să indice rolul fundamental al acestui mecanism. Studiile ulterioare vor trebui să definească semnalul precis perceput de receptorul vascular și să determine variațiile funcționale ale compoziției sau fluxului lichidului tubular care activează macula densa. De asemenea, nu se cunoaște care este legătura dintre receptorii situați la nivelul maculei densa și celulele juxtaglomerulare. Juxtapoziția dintre celulele maculei densa și celulele granulare sugerează posibilitatea existenței unui hormon local care ar fi eliberat de macula densa și care ar difuza în celulele juxtaglomerulare, determinînd eliberarea de renină (Davis, 1971). Pe de altă parte, este posibil ca celulele J.G. să răspundă ca receptori vasculari, fără intervenția unei verigi intermediare. Nici rolul fiziologic al factorilor umorali nu este clar definit. În sfîrșit, se pare că nervii renali au rol în procesul de modulare al secreției de renină.

## MECANISMUL DE SECREȚIE A RENINEI

În ceea ce privește mecanismul secreției de renină, rezultatele noastre pledează în favoarea existenței atît a receptorilor vasculari, cît și a celor maculari.

Din 1963, cînd Skinner și colab. au constatat că scăderea presiunii medii în artera renală determină creșterea secreției de renină, independent de modificările debitului sanguin renal, fenomenul renin-eliberării a fost pus, așa cum am văzut, pe seama excitării fie a receptorilor sensibili la variațiile de presiune (Page și Bumpus, 1976), volum (Genest și colab., 1965 ; Meyer și colab., 1966) sau întindere (Tobian și colab., 1959) de la nivelul arteriolei aferente, fie a chemoreceptorilor din macula densa, ca urmare a modificării concentrației ionilor de sodiu din tubii distali (Thurau și Schnermann, 1965 ; Vander, 1965).

Spre deosebire de Vander (1965), care consideră sodiul de la nivelul maculei densa, principalul factor inhibitor al secreției de renină, Thurau și Schnermann (1967) atribuie acesteia rol de zonă receptoare, stimulatoare a eliberării de renină de către celulele juxtaglomerulare, în vederea formării locale de angiotensină.

Hammersen și colab. (1971), lucrînd pe glomeruli de porc izolați au obținut creșteri ale eliberării de renină în prezența ionilor de sodiu, în concentrații de la 50 la 150 mEq/l. Datele noastre, obținute în aceleași condiții experimentale, infirmă însă punctul de vedere al autorilor suscitați, privind acțiunea directă a sodiului asupra celulelor epitelioide secretoare de renină (Haulică și colab., 1974).

De altfel, Thurau (1972) utilizînd tehnica microperfuziei unui singur nefron, a adus dovezi experimentale categorice în favoarea participării maculei densa la reglarea secreției de renină. Activarea

renin-eliberării de la nivelul AJG depinde de conținutul în clorură de sodiu al lichidului tubular, atît ionii de sodiu cît și cei de clor fiind indispensabili producerii efectelor sale stimulante.

Inițierea procesului de activare a secreției de renină necesită traversarea membranei luminale de către clorura de sodiu spre celulele maculei densa. Aceasta controlează ritmul filtrării glomerulare printr-un mecanism de feedback tubulo-glomerular asigurat de sistemul renniă-angiotensină. Celulele mioepiteliale, secretoare de renină, ale aparatului juxtaglomerular, fiind situate între polul tubular și cel vascular al nefronului, bogat în enzimă de conversie (Granger și colab., 1972), inițiază formarea locală de angiotensină necesară ajustării proceselor de filtrare glomerulară la capacitatea de rezorbție și excreție tubulară.

În modul acesta, secreția de renină deține rolul determinant în autoreglarea filtrării glomerulare și adaptarea fluxului sanguin renal la variațiile rezorbției tubulare, în vederea conservării constantelor mediului intern (Thurau și Mason, 1973). Modulînd tonusul vasomotor arteriolar, angiotensina rezultată reglează prin feedback atît formarea filtratului glomerular cît și intensitatea proceselor de rezorbție tubulară, (Schnermann, 1975).

Pe de altă parte, numeroși cercetători au constatat creșterea secreției de renină ca urmare a stimulării sistemului adreno-simpatic (Birbari, 1971 ; Passo și colab., 1971 ; Taquini și colab., 1964 ; Vander, 1965). S-a conturat astfel ideea existenței unor mecanisme neuroreflexe ce intervin în eliberarea reninei de către rinichi.

Pentru a obține unele precizări în această direcție, am utilizat diferite modele de stimulare simpatică reflexă, în condițiile animalului în stare de veghe și anesteziat.

Plecînd de la observațiile citate în literatura de specialitate, că zonele reflexogene sinocarotidiene pot modifica prin mecanism neuroreflex funcția renală (Lamaire și colab., 1962 ; Lichardus et Cort, 1963 ; Natcheff și colab., 1967 ; Perlmutt, 1963), noi nu am constatat existența unui răspuns reninic, ca urmare a clampării arterelor carotide comune la cîini neanesteziați (fig. 35). Aceasta datorită faptului că răspunsurile sînt diferite de la un animal la altul și chiar la același animal de la o zi la alta, demonstrînd intervenția unor factori neuroumorali complecși, încă dificil de precizat. Rezultate neconcludente asemănătoare am obținut și în condițiile obstruării carotidelor la animalul anesteziat, dar în acest caz, înregistrarea concomitentă și a presiunii sanguine în artera femurală a pus în evidență creșterea ARP numai în cazurile cu răspuns presor evident după obstruarea carotidelor comune.

Scanned with OKEN Scanner

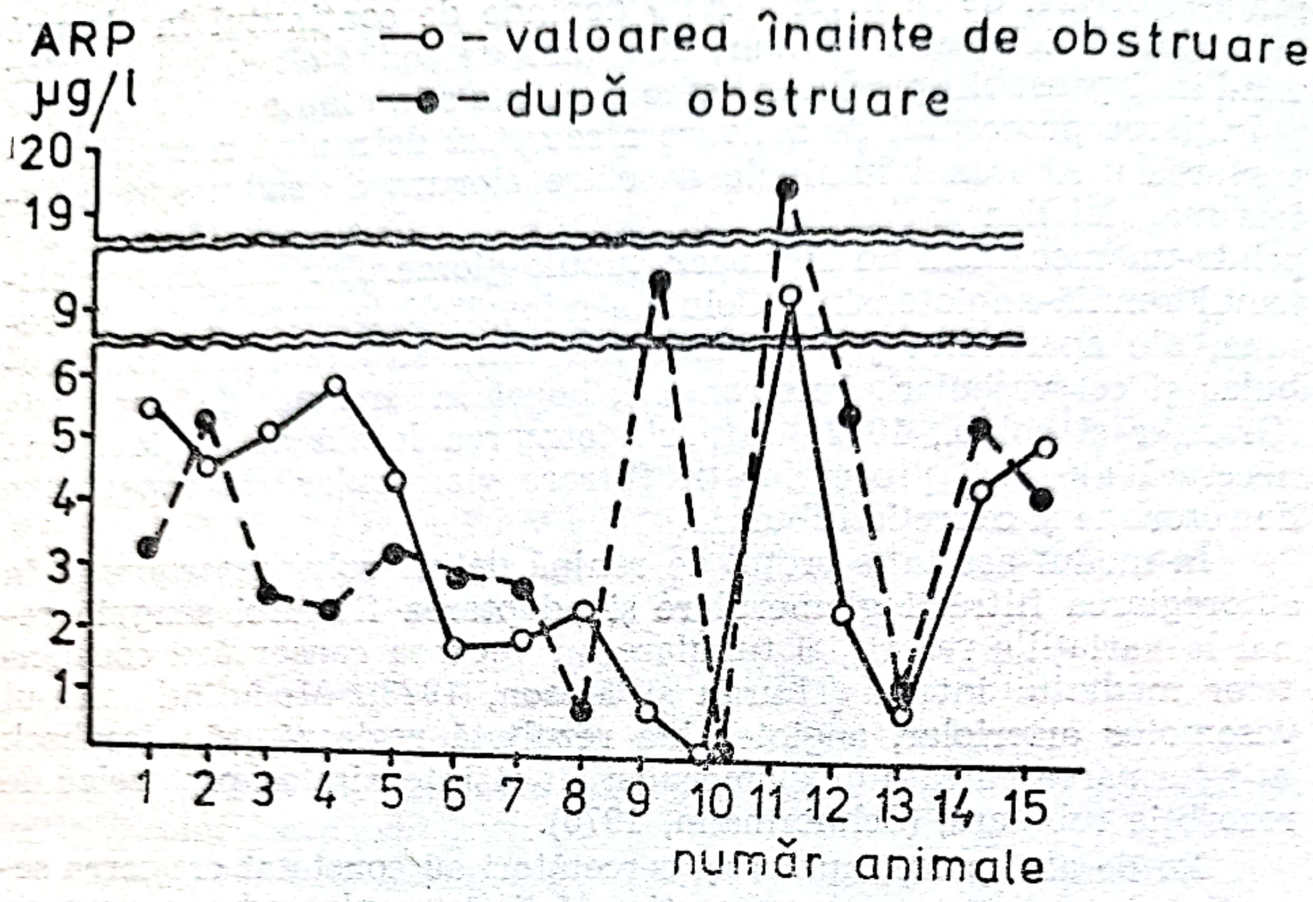



*Figura 35*
*Variațiile ARP înainte și după obstruarea arterei carotide comune la câini neanesteziați.*

Creșterea ARP doar în cazurile în care apare evident și reacția simpatico-adrenergică de creștere a presiunii sanguine, vine în sprijinul participării simpaticului la procesul de secreție al reninei. Mai mult, creșterea nivelului reninei plasmatice numai atunci cînd după denervarea bilaterală a sinusului carotidian apare binecunoscuta reacție de defrenare și modificările nesemnificative sau inversate ale eliberării de renină după obstruarea carotidelor pe acest fond, constituie o dovadă în plus a intervenției sistemului nervos simpatic în mecanismul renin-eliberării.

Deci, este greu de presupus că în condițiile organismului întreg, zonele reflexogene sinocarotidiene participă la reglarea secreției de renină numai în sens stimulator, așa cum este menționat în literatura publicată pînă în prezent (Hodge și colab., 1966; Warter și colab., 1966). Intervenția lor pare a fi condiționată de apariția modificărilor cardiovasculare și hemodinamice generale, cu răsunet corespunzător asupra circulației renale și secreției de renină.

Trecînd de la organismul întreg la organul izolat, pentru a realiza un mai bun control al condițiilor experimentale, am urmărit

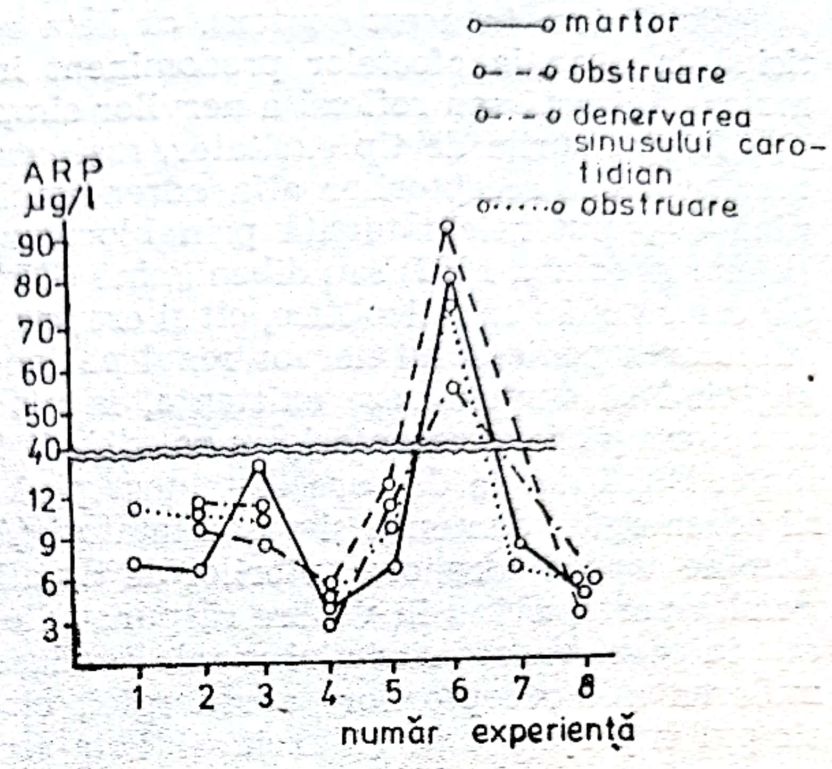



*Figura 36*

*Variațiile ARP înainte și după obstruarea carotidelor primitive în condițiile sinusului carotidian intact și denervat.*

mai întîi dacă în absența legăturilor nervoase cu restul organismului, rinichiul răspunde în același sens față de variațiile presiunii de perfuzie. Modificarea presiunii din sistemul de perfuzie în limitele menținerii fenomenului de autoreglare (70—170 mm Hg), a fost urmată de binecunoscuta creștere a secreției de renină, în cazul scăderii presiunii în artera renală și de scăderea renin-eliberării după ridicarea presiunii sistemice la 170 mm Hg. Efectele respective sînt prezente chiar în condițiile injectării de reserpină cu 24 ore înaintea recoltării rinichiului. Aceste rezultate sînt în acord cu datele din literatură, conform cărora la nivelul arteriolei aferente renale s-ar găsi receptori specializați în vederea detectării modificărilor de irigație renală, în scopul ajustării secreției de renină cu rol în menținerea tonusului arteriolar, adecvat proceselor de filtrare glomerulară.

Așadar, variațiile de presiune sanguină sînt capabile să determine modificări corespunzătoare ale secreției de renină nu numai în sens stimulator, ci și în sens inhibitor, independent de inervația simpatică a rinichiului (fig. 36).

În ceea ce privește rolul componentei simpatice locale, analizînd rezultatele publicate de diverși cercetători (Bunag și colab., 1966 ; Gordon și colab., 1967 ; Vander și Gelhoed, 1965 ; Whaten și colab., 1965 ; Assaykeen și colab., 1968) comparativ cu datele noastre, putem trage concluzia că ele se manifestă atît prin efecte de tip alfa cît și beta-adrenergic.

Subliniem în acest context, că beta receptorii adrenergici participă la apariţia efectelor predominent inhibitorii produse de stimularea directă sau reflexă a nervilor simpatici renali.

Răspunsurile de tip excitator, mai rar întîlnite de noi, se datoresc probabil receptorilor alfa adrenergici, întrucît secreţia de renină este puternic inhibată prin blocarea acestora cu fentolamină (Winer şi colab., 1969) sau dibenamină (Birbari, 1971). Efectele opuse ale celor două simpaticolitice, cît şi creşterea secreţiei de renină după stimularea pediculului nervos renal pe fond de blocaj beta-adrenergic, tind să demonstreze existenţa, la nivelul arteriolei aferente, a ambelor tipuri de receptori, cu rol diferit în lansarea reninei circulante. După datele de care dispunem pînă în prezent, beta receptorii adrenergici, denumiţi şi vasodilatatori (Ahlquist, 1948) par să predomine asupra adrenoreceptorilor de tip alfa sau vasoconstrictori. Pe de altă parte, avînd în vedere răspunsurile secretorii în acelaşi sens, atît în cazul vasoconstricţiei renale produse de hipopresiune sau stimularea alfa-receptorilor adrenergici, cît şi a vasodilataţiei din timpul hiperpresiunii şi excitării beta-receptorilor adrenergici, nu este exclus ca cele două tipuri de receptori să se găsească la nivelul arteriolei aferente în relaţie de interdependenţă cu receptorii de întindere, sensibili la variaţiile de volum ale lumenului vascular. Dealtfel, unii autori (Brown şi colab., 1966 ; Meyer şi colab., 1968), atribuie volemiei un rol important în reglarea secreţiei de renină.

În afara receptorilor vasculari, numeroase cercetări au pus în evidenţă rolul maculei densa în mecanismul renin-eliberării. Deşi această structură diferenţiată în peretele porţiunii incipiente a tubului contort distal este acceptată a lua parte la procesul de secreţie a reninei, nu există un acord în ceea ce priveşte semnalul specific care este perceput de receptorii maculari. În timp ce Vander şi Carlson (1969) au găsit că secreţia de renină este mediată de scăderea transportului de sodiu prin celulele maculei densa, Thurau şi colab. (1965, 1972) au demonstrat că un nivel ridicat al încărcării cu clorură de sodiu sau creşterea concentraţiei sale în aceste celule este factorul stimulator al secreţiei de renină. Creşterea cu peste 50% a fluxului renal al reninei în toate experienţele în care am introdus soluţie hipertonică de clorură de sodiu în sîngele de perfuzie a rinichiului, demonstrează rolul acesteia în stimularea renin-eliberării.

Remarcăm faptul că renina plasmatică din sîngele efluent creşte prompt după crearea mediului hiperton. Rezultate similare au publicat şi Cooke şi colab. (1970), Birbari (1971), Baumbach şi colab. (1976), care au observat că administrarea de acid ethacrinic, factor inhibitor al reabsorbţiei sodiului în segmentul distal, determină o creştere a nivelului plasmatic al reninei. Meyer şi colab. (1968) au

Scanned with OKEN Scanner

găsit același efect la iepure după administrarea de furosemid și în absența reducerii volemiei.

De o deosebită importanță în elucidarea mecanismului de secreție al reninei sînt rezultatele care demonstrează că ouabaina, blocant specific al transportului transmembranar de $Na^+$ și $K^+$ (Skou, 1965) determină în condițiile noastre experimentale creșterea eliberării de renină. Ridicarea nivelului reninei plasmatice în sîngele efluent, după administrarea ouabainei este mai importantă în experiențele în care concentrația sodiului urinar are valorile cele mai ridicate și în același timp mult superioare. Creșterea constantă a presiunii în sistemul de perfuzie (20—40 mm Hg) concomitent cu ridicarea nivelului plasmatic al reninei vine în sprijinul părerii că la nivelul aparatului juxtaglomerular există un mecanism de autoreglare a fluxului sanguin și în același timp a reabsorbției de sodiu la care participă SRA. În aceste condiții, se pare că clorura de $Na^+$ este factorul care își autoreglează eliminarea prin urină. Creșterea presiunii în sistem s-ar datora vasoconstricției intrarenale cu scopul de a reduce eliminarea ionului respectiv prin intermediul filtratului glomerular abundent. În același sens se înscriu și rezultatele lui Nash (1969), care presupune existența unui „natriustat tubular", cu rol în eliberarea reninei, ale lui Guyton (1964), care sugerează un model de computer pentru autoreglarea renală și bineînțeles ale lui Thurau și colab. (1965), care pun în evidență colapsul tubului proximal după injectarea retrogradă a soluției de NaCl hipertonică în segmentul distal.

Creșterea nivelului reninei plasmatice în sîngele efluent renal după administrarea ouabainei, dublată de scăderea constantă a ARP, indusă pe acest fond de excitarea pediculului nervos renal, atrage atenția asupra naturii membranare a fenomenului de secreție și lansare a reninei în circulație, indiferent de factorul care l-a generat.

În cazul stimulării alfa-receptorilor adrenergici, vasoconstricția și ischemia realizată, determină permeabilizarea celulelor juxtaglomerulare, favorizînd influxul de sodiu și consecutiv creșterea secreției de renină. Acest efect a fost obținut de noi și în condițiile perfuziei rinichiului izolat cu sînge încărcat cu $CO_2$, cunoscute fiind efectele sale duble de permeabilizare membranară și de stimulare adrenosimpatică. În favoarea acestui mecanism pledează și experiențele în care creșterea concentrației ionului de calciu din sîngele de perfuzie determină o eliberare crescută de renină. Fenomenul se amplifică după stimularea nervilor renali pe acest fond, ca urmare a pătrunderii și reținerii sodiului (John și colab., 1976). Procesul rezultat pare a fi în aceste circumstanțe consecința ruperii membranei granulare de la nivelul celulelor juxtaglomerulare, cu partici-

Scanned with OKEN Scanner

parea ionilor de calciu ca factor ce cuplează fenomenul stimulare-secreţie (Douglas şi Poisner, 1966).

Dealtfel, în legătură cu rolul ionului de calciu în mecanismul de eliberare a reninei, cercetătorii sînt aproape unanim de părere că acest ion ar facilita procesul respectiv. Astfel, Yamamoto şi colab. (1967) au observat o marcată stimulare a eliberării de renină din feliile de corticală renală cînd în mediul de spălare s-a introdus calciu ionic. La rîndul lor, Iwao şi colab. (1973) au obţinut o creştere semnificativă a ratei de secreţie a reninei prin introducerea de $CaCl_2$ în artera renală a cîinelui anesteziat (fig. 37). Autorii respectivi interpretează rezultatele obţinute ca fiind o urmare a stimulării directe a celulelor juxtaglomerulare de către ionul de calciu, probabil prin acelaşi mecanism descris de Rubin (1970) în cadrul altor procese secretorii.

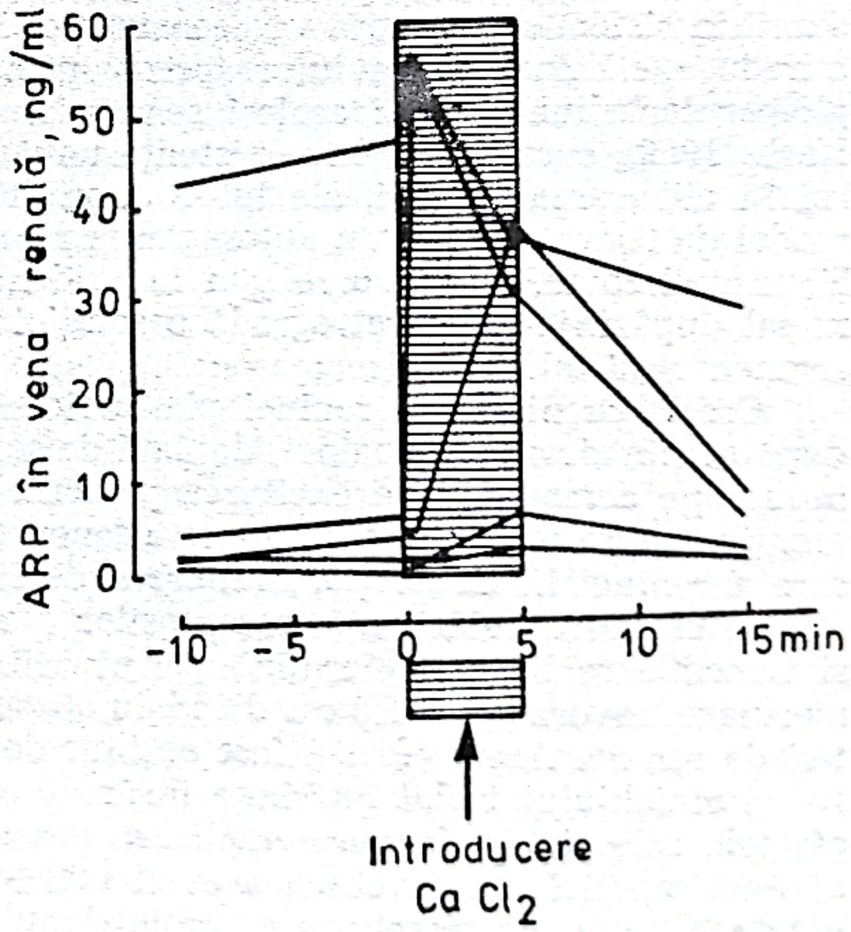



*Figura 37*

*Efectul $CaCl_2$ asupra activităţii reninei plasmatice.*

Implicaţiile ionului de calciu în mecanismul de secreţie a reninei sînt şi mai evidente în experienţele efectuate de Van Dongen şi Peart (1974). Aceşti cercetători au observat că efectul de inhibiţie a secreţiei de renină de către angiotensină este calciu-dependent. (fig. 38).

Scanned with OKEN Scanner

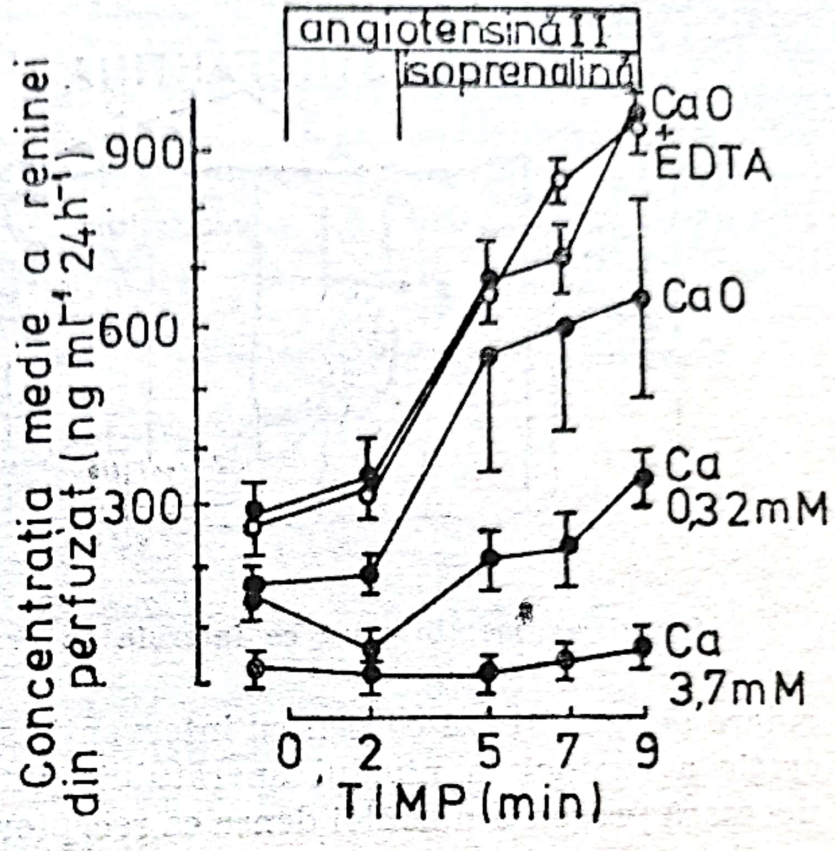



*Figura 38*

*Efectul angiotensinei II asupra secreției de renină înainte și după stimulare prin izoprenalină, în prezența sau absența ionior de calciu.*

— angiotensină 6 μg/min/g
— Izoprenalină 0,01 μg/min/g.

În cazul efectului beta adrenergic, activarea receptorului membranar, în speță adenilciclaza ar putea determina, prin intermediul formării de AMP-ciclic și activarea consecutivă a glicolizei, o producție sporită de nucleotizi, care chelînd calciul intracelular ar reduce secreția de renină. Aceste date se alătură observațiilor lui Winer și colab. (1969), Michellakis și colab. (1969), Jamamoto și colab. (1973) care au constatat intervenția AMP-ului ciclic în secreția de renină.

Hipertrofia cronică a sistemului ganglionar simpatic determinată de administrarea factorului de creștere nervoasă (NGF) la șobolani a produs scăderea activității reninei în plasma acestor animale (Brănișteanu și colab. 1973). Modificările rezultate din activarea permanentă a sistemului adreno-simpatic, în acord cu datele lui Passo (1971), pledează în favoarea predominenței la nivelul aparatului juxtaglomerular a mecanismelor beta-adrenergice. Lipsa de efect a imunosimpatectomiei cronice se poate explica prin faptul că sistemul nervos vegetativ reprezintă o verigă modulatoare a proceselor obișnuite de secreție, dar nu absolut necesară sintezei și eliberării reninei de către AJG.

Deși Hammersen și colab. (1971) au descris variații ale eliberării de denină de către glomerulii izolați plasați în medii cu concentrații diferite de NaCl, faptul că noi nu am obținut diferențe semnificative ale secreției acesteia de către celulele epitelioide juxtaglome-

Scanned with OKEN Scanner

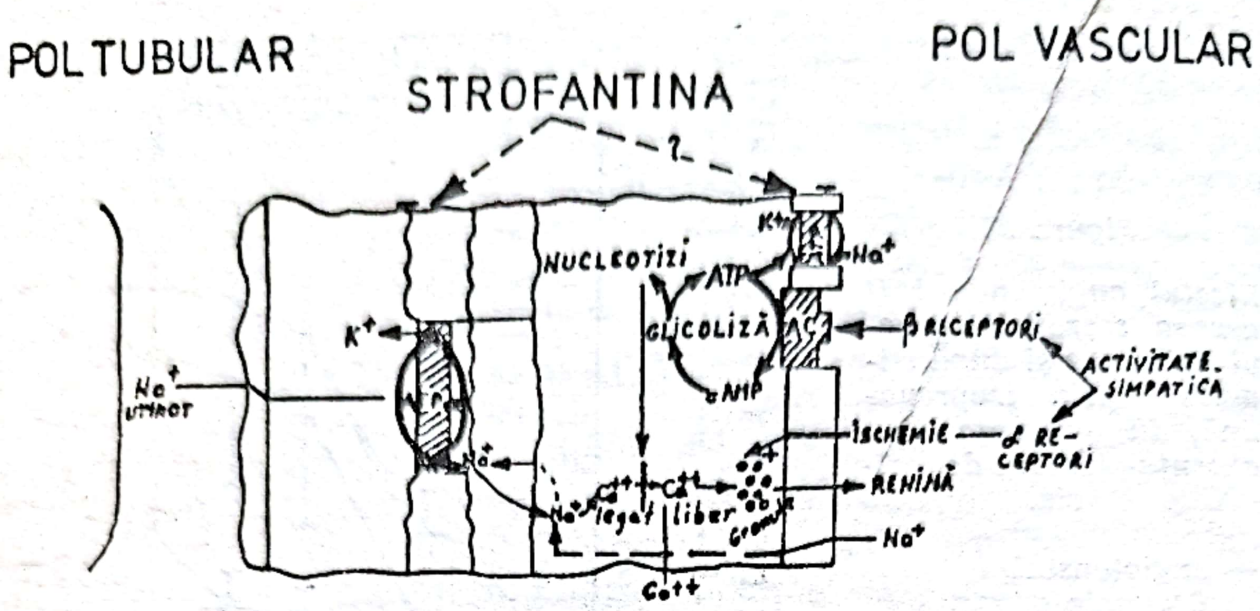



*Figura 39*
*Mecanisme membranare ce intervin în procesul de secreţie a reninei.*

rulare demonstrează că pentru intervenţia sodiului în procesul de secreţie a reninei la nivelul aparatului juxtaglomerular este absolut necesară prezenţa maculei densa ca receptor al variaţiilor ionului respectiv.

Aşadar, în mecanismul secreţiei de renină la nivelul rinichiului, intervin o serie de factori neuroumorali complecşi, care acţionează prin intermediul ambilor poli ai aparatului juxtaglomerular, integritatea sa morfofuncţională fiind absolut obligatorie pentru menţinerea fenomenului de autoreglare a funcţiei glomerulo-tubulare renale. Pe acest fond, sistemul nervos simpatic intervine în sens modulator, determinînd creşterea sau scăderea eliberării de renină prin intermediul receptorilor de tip alfa sau beta în funcţie de necesităţile funcţionale respective (fig. 39).

Complexitatea proceselor ce dirijează secreţia renală de renină este elocvent relevată de experienţele făcute pe organism în totalitate. Faptul că răspunsul secretor reninic este diferit de la un subiect la altul, în funcţie de condiţiile fiziologice etc., demonstrează participarea unor multipli factori care se intercondiţionează. Astfel, hipersecreţia de renină la subiecţi antrenaţi după efectuarea efortului fizic maximal s-ar putea explica prin modificările neuroumorale declanşate în acest timp în vederea dirijării unor cantităţi sporite de sînge către masa musculară aflată în stare de activitate. Datorită acestora se produce o irigare insuficientă a unor teritorii tisulare şi în cazul nostru apare constricţia arteriolei aferente de la

Scanned with OKEN Scanner

nivelul glomerulului renal. Imposibilitatea intervenției prompte a componentei suprarenale aldosteronosecretoare în mecanismele de reglare a eliminării de sodiu și apă la nivel tubular, produce probabil o sporire a secreției de renină. Scopul reacției respective, este de a menține funcția glomerulo-tubulară la un nivel satisfăcător, în condițiile pierderilor de apă și sodiu prin intermediul transpirației exagerate. Desigur că procesul de creștere a ARP din cursul efortului fizic intens rezultă în parte și în urma declanșării reacțiilor de predominență simpatică și a descărcărilor de catecolamine stimulatoare a secreției de renină.

## BIBLIOGRAFIE


Abe Y., T. Okahara, T. Kishimoto, K. Yamamoto and I. Ueda : *Am. J. Physiol.* 1973, **225**, 319—323.

Abbrecht P. H. and Vander A. J. : *J. Clin. Invest*, 1970, **49**, 1510.

Ahlquist R. P. : *Am. J. Physiol.*, 1948, **153**, 586.

Aida, M., M. Maebashi, K. Voshinaga, K. Abe, I. Miwa, and N. Watanabe : *Tohoku J. Exptl. Med.* 1964, **83**, 11—14.

Ajzen, K., J. I. Simmons, and J. W. Woods : *Circulation Res*, 1965, **17**, 130—134.

Allison D. J., Tanigawa H. and Assaykeen T. A. : *Control of renin secretion*, ed. by Assaykeen T. A., *Plenum Press*, New York—London, 1972, 33—47.

Assaykeen T. A., Otsuka K., Goldfien A. and Ganong W. F. *Excerpta Medica*, Int. Congr. Series, 1968, **157**, 134.

Assaykeen T. A., Clayton P. L., Goldfien A. and Ganong W. F. : *Endocrinology*, 1970, **87**, 1318—1322.

Baer P. G., Navar G. and Guyton A. C. : *Am. J. Physiol.* 1970, **217**, 619—625.

Barajas L., and H. Latta : *Lab. Invest* 1963, **12**, 1046—1059.

Barajas L. : *Lab. Invest*, 1964, **13**, 916—930.

Berliner R. W., Kennedy T. V. Jr. and Hilton J. G. : *Amer. J. Physiol.*, 1950, **162**, 348.

Benetato Gr., Oprișiu C. et Baciu I. : *J. Physiol* (Paris), 1956, **48**, 1131.

Bing, I., and Kazimierczak : *Acta Pathol. Microbiol.* : 1962, **54**, 80—84.

Binnion, P. B., J. O. Davis, T. C. Brown, and M. J. Olichney : *Am. J. Physiol.* 1965, **208**, 655—661.

Birbari A. : *Am.. J. Physiol.*, 1971, **220**, 1—6.

Blaine E. H., Davis J. O. and Prewitt R. L. : *Amer. Fed. Clin. Res.*

Blaine, E. H., Davis J. O. and Prewit R. L. : *Am. J. Physiol.*, 1971, **220**, 1 593.

Blaine, E. H., and Davis J. O. : *Circulat. Res.*, 1971, **28**, *Suppl. II*, 118, 12.

Blaine, E. H., Davis J. O. and Harris D. P. : *Circulat Res.*, 1972, **30**, 713.

Blair, C. S. and Feigl E. O. : *Fed. Proc.* 1968, **27**, 629.




Scanned with OKEN Scanner

Windhager, G. E., and G. Giebisch : *Am. J. Physiol.*, 1961, 200, 581—590.
Winer, B. M. : *Circulation*, 1962, 26, 805.
Winer, N., Choshi, D. S., Yoon M. S. and Freesman, A. D. : *J. Clin. Endocrin. J.*, 1969, 29, 1 168—1 175.
Winton, F. R. : *Physiol. Rev.*, 1937, 17, 408—435.
Wirz, H. : *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 1956, 44, 353—362.
Wise, B. L. and Ganong, W. F. : *Am. J. Physiol.*, 1960, 198, 1 291—1 295.
Witty, R. F., Davis, J. O., Johndon, J. A. and Prewitt, R. L. : *Am. J. Physiol.*, 1971, 221, 1 666—1 671.
Ziegler, M., and F. Gross : *Can. Med. Assoc. I.*, 1964, 996, 774—778.
Yamamoto, K., Tanaka, H., Horiuchi, K. and Ueda, J. : *Jap. J. Pharmacol.*, 1967, 17, 635.
Yamamoto, K., Okahara, T., Abe, Y., Ueda, J., Kishimoto, T. and Morimoto, S. : *Jap. Circ. J.*, 1973, 37, 10, 1 271—1 276.

Scanned with OKEN Scanner

# ANGIOTENSINA II ŞI MECANISMUL SĂU DE ACŢIUNE

Efectorul principal al sistemului renină-angiotensină este în mod indiscutabil angiotensina II. Eventualul rol activ jucat de angiotensina I sau de unii cataboliţi ai octapeptidului (angiotensina III) nu a fost confirmat de datele experimentale şi clinice obţinute în ultimii ani.

În ceea ce priveşte angiotensina II a existat, cel puţin pentru o perioadă, tendinţa de a explica efectele sale miotrope şi secretoare exclusiv prin mecanisme indirecte. Efectele polipeptidului erau atribuite mediatorilor neurochimici (acetilcolină, noradrenalină) la a căror acumulare extracelulară părea să contribuie.

Cercetările privind structura peptidului şi relaţia acestei structuri cu acţiunea agoniştilor şi antagoniştilor au dus la acceptarea existenţei receptorilor tisulari specifici. Cuplarea angiotensinei cu aceşti receptori determină efectele directe ale peptidului la nivelul ţintelor tisulare (muşchi neted, ţesut glandular, sistem nervos vegetativ etc.).

## STRUCTURA SPAŢIALĂ A ANGIOTENSINEI II

Distrugerea structurii secundare şi terţiare cu ajutorul ureei şi argininei determină pierderea efectului miotrop al angiotensinei II (Bumpus şi col. 1961 ; Khairallah şi col. 1965). Aceste observaţii, corelate cu datele obţinute prin dispersie optică rotaţională, au determinat pe Smeby şi col. (1962) să atribuie peptidului în soluţie apoasă o conformaţie în alfa-helix, stabilizată prin trei legături de hidrogen.

Cercetări titrimetrice ulterioare (Paiva şi col. 1962, 1963), au stabilit că lanţurile laterale 4-Tyr, 6-His şi 8-Phe sînt libere. Faptul a fost confirmat recent prin rezonanţă magnetică nucleară (Zimmer şi col. 1972 ; Glickson şi col. 1972). Aceste date, alături de cele privind viteza de schimb a ionilor de $H^+$ cu cei de deuteriu nu erau conforme cu structura în alfa-helix. Ele au determinat pe autori să considere angiotensina II ca avînd o structură instabilă în soluţie. Viteza mare de dializă a peptidului, remarcată de Craig şi col. (1964)

Scanned with OKEN Scanner

a readus în discuţie posibilitatea unei conformaţii stabile, dependentă de puterea ionică şi pH-ul soluţiei (Ferreira şi col. 1969).

Utilizînd tehnica schimbului hidrogen-tritiu, Printz şi col. (1972), în acord cu studiile ulterioare de rezonanţă magnetică nucleară ale lui Bleich şi col. (1973), stabilesc existenţa în centrul moleculei de peptid a doi atomi de $H^+$ legaţi aparţinînd 3-Val şi 5-Val amidelor. Este propusă astfel posibilitatea unei structuri pliate în jurul său, formînd o placă stabilizată prin legături de hidrogen interne. După această ipoteză ar exista două structuri posibile de tip beta şi gama. În tipul beta, legătura peptidică dintre 6-His şi 7-Pro este în conformaţie „trans". La rîndul său, tipul gamma are legătura în „cis". Modelul gamma pare a fi în concordanţă cu calculul energiilor de conformaţie (fig. 40).

Cu o gamă largă de tehnici (spectre de dichroism circular în infraroşu, Raman şi NMR), Fermandjian şi col. (1971, 1972 a, 1973) ajung la un model similar cu conformaţie antiparalelă beta, cu o primă inflexiune la nivelul 3-Val, 4-Tyr şi a doua la nivelul 6-Hist, 7-Pro. Conformaţia „cis" ar permite formarea unei pungi hidrofobe cu rol stabilizator. Ei reuşesc să cristalizeze peptidul din trifluoroetanol.

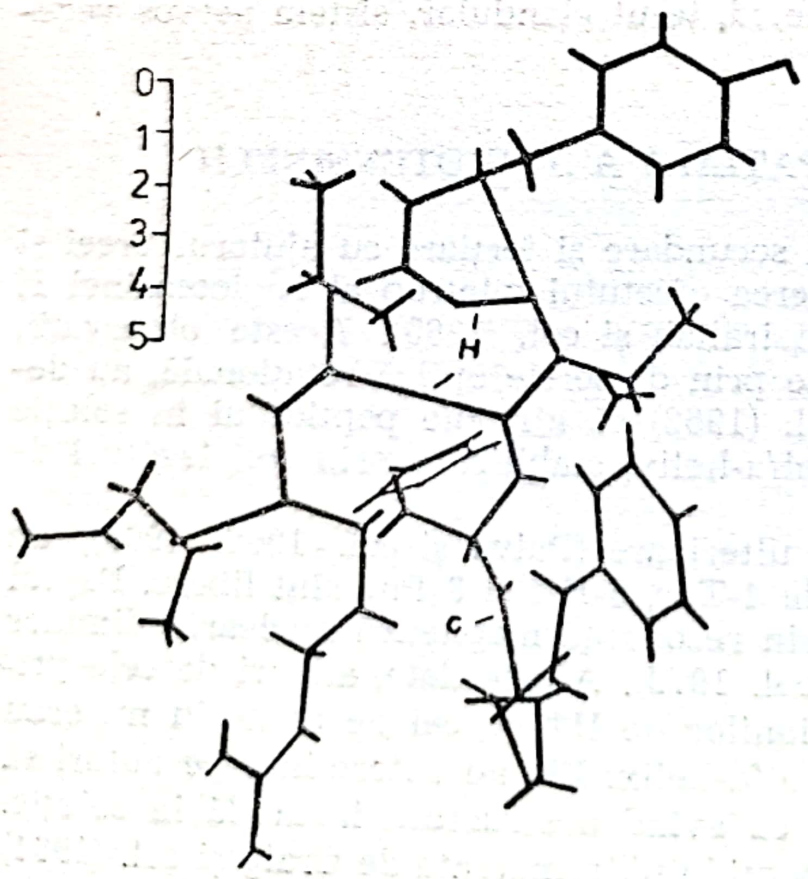



*Figura 40*

*Modelul molecular al structurii gamma propusă pentru angiotensina II. N-terminal al moleculei se află la stînga jos. Bucla gamma se află în partea de sus. Cele două legături de hidrogen sînt indicate prin H. Legătura peptidică His-Pro în forma cis este indicată prin C. Scara este dată în A (Printz şi col., 1973).*

Scanned with OKEN Scanner

## RELAŢIA STRUCTURĂ—ACŢIUNE

### A. ANALOGI DE ANGIOTENSINĂ II*

Sinteza a peste 200 analogi polipeptidici şi compararea efectelor miotrope şi presoare cu cele ale octapeptidului natural (1-Asp, 5-Ile) — angiotensina II, a permis aprofundarea relaţiei dintre structura acestuia şi acţiunea sa biologică (fig. 41). În majoritatea

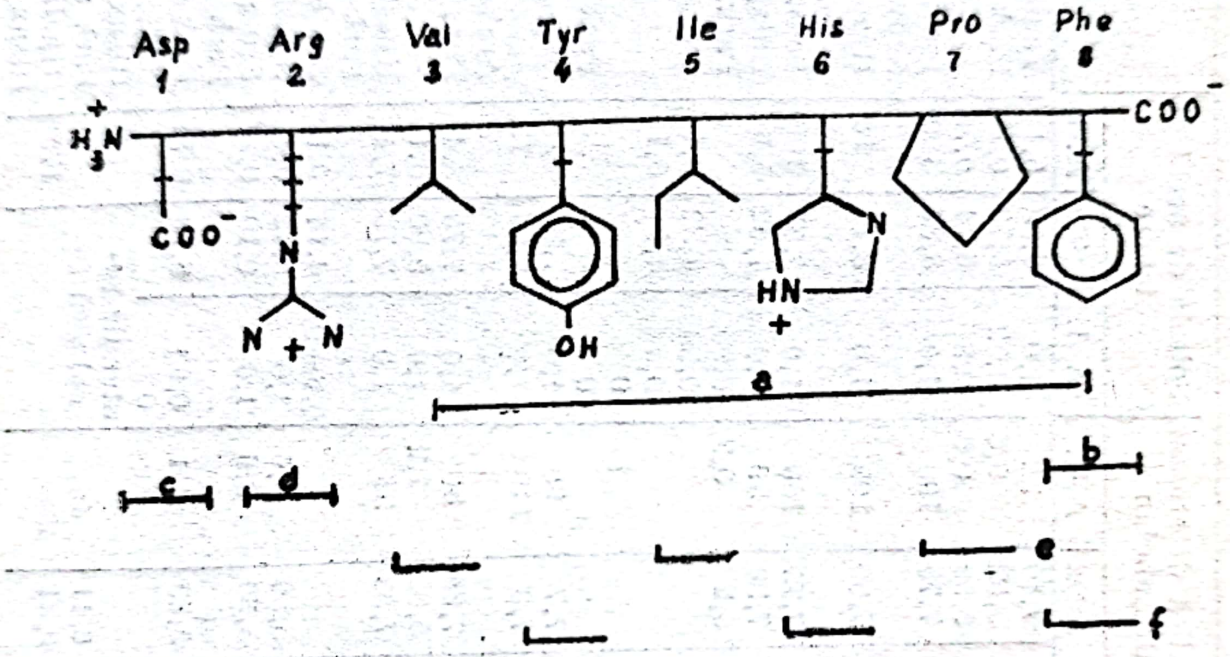



*Figura 41*

*Structura prescurtată a 1-Asp, 5-Ile Angiotensina II.*

a. Hexapeptidul 3—8. Lungimea moleculară minimă necesară pentru activitate biologică deplină.
b. 8-Phe-ciclul hidrofobic necesar, eventual pentru stimularea receptorilor.
c. Asp N-terminală : contribuie la cuplare şi influenţează durata de acţiune.
d. Reziduul Arg : contribuie la cuplare.
e. Lanţuri laterale hidrofobe : stabilizează structura secundară.
f. Grupări funcţionale esenţiale pentru cuplarea pe receptor (4-Tyr, 6-His) şi pentru stimulare (8-Phe).

cazurilor, activitatea presoare s-a determinat pe presiune arterială de şobolan, iar efectul miotrop pe stomac de şobolan, ileon de cobai sau spirală de aortă de iepure. Pe baza acestor date se ştie astăzi că structura minimă necesară pentru a realiza stimularea maximă este hexapeptidul H. Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-OH. Reziduul aflat în poziţia 1, respectiv 1-Ile, purtător al funcţiei N-terminale, nu contribuie direct la intensitatea stimulării, ci doar la durata acţiunii angio-

* (Tab. 25).

*Tabel 25*

**Activitatea biologică și parametrii farmacologici ai analogilor de angiotensină**

| Nr. crt. | Denumire | Presiune arterială % | Panglică de stomac de șobolan | | | Spirală de aortă de iepure | | | Referință |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | A.I. | pDz | A.R. | A I. | pDz | A.R. | |
| 1 | 1-Asp-AT | 50 — 55 | 1,0 | 7,10 | 22 | 1,0 | 7,53 | 5,1 | Thampi și col. (1968) |
| 2 | Nonapeptid 1—9 | 0,08 | 0,64 | 5,52 | 0,6 | 0,52 | 5,72 | 0,1 | Park și col. (1974 a, b) |
| 3 | Nonapeptid 1—9 Leu-OH | 0,24 | 1,0 | 5,50 | 0,6 | 0,8 | 6,74 | 0,74 | — ibid — |
| 4 | 1-ASP-AT II | 100 | 1,0 | 7,75 | 100 | 1,0 | 8,86 | 100 | Park și col. (1974 a, b) |
| 5 | 1-Asn² 5-Val AT II (Hypertensin CIBA) | 93 — 100 | 1,0 | 7,80 | 105 | 1,0 | 8,11 | 18 | Schwyzer și col. (1960)<br>Regoli și col. (1975) |
| 6 | 1-Asp, 5-Val ATII (Stansard „A" Lond.) | 100 | 1,0 | 7,75 | 100 | 1,0 | 8,85 | 100 | Schwyzer și col. (1958) |
| 7 | Heptapeptid 2—8 | 21 — 38 | 1,0 | 7,50 | 56 | 1,0 | 7,62 | 5,6 | Bumpus și col. (1961) |
| 8 | Hexapeptid 3 — 8 | 0,25 — 2,30 | 1,0 | 5,2 | 0,3 | 0,95 | | | Park și col. (1974 a, b) |
| 9 | Pentapeptid 4—8 | 0 — 0,04 | 0 | | | 0,50 | 4,82 | 0,1 | — ibid — |
| 10 | Tetrapeptid 5—8 | 0 — 0,0007 | 0 | | | 0 | 4,0 | 0,1 | — ibid — |
| 11 | Heptapeptid 1—7 | 0 | 0,05 | | | 0 | | | — ibid — |
| 12 | Tetrapeptid 1—4 | 0 | 0 | | | 0 | | | Park și col. (1974 a, b) |
| 13 | Acpc-AT II | 60 | 1,0 | 7,7 | 90 | 1,0 | 7,84 | 10 | — ibid — |
| 14 | Poly-D, L-ALA-AT-II (P) | 50 | 1,0 | 7,8 | 110 | 1,0 | 7,90 | 12 | — ibid — |
| | $(Ser\text{-}Ac)_n$-AT II $(S\text{-}A)_n$ | 40 | | | | | | | Arakawa și col. (1962) |
| 16 | 1-Ala-AT II | 37 | 1,0 | 7,66 | 80 | 1,0 | 7,78 | 8,4 | Park și col. (1974 a, b) |
| 17 | 2-Ala-AT-II | 7,7 | 1,0 | 5,85 | 1,2 | 1,0 | 5,90 | 0,1 | — ibid — |
| 18 | 3-Ala-AT II | 80 | 1,0 | 7,33 | 38 | 1,0 | 7,73 | 7,4 | Khoshle și col. (1967)<br>Park și col. (1974 a, b) |
| 19 | 4-Ala-AT II | 0,37 | | | | 0,8—0,9 | 4,14 | 0,1 | Seu și col. (1962) |
| 20 | 5-Ala AT II | 5,0 | 1,0 | 5,50 | 0,6 | 1,0 | 6,42 | 0,4 | Khoshle și col. (1968) |
| 21 | 6-Ala-AT II | 0,86 | 0,8 | 5,30 | 0,6 | 1,0 | 6,10 | 0,17 | Seu și col. (1968)<br>Park și col. (1974, a,b) |
| 22 | 7-Ala-AT II | 1,5 | 1,0 | 5,83 | 1,1 | 0,93 | 6,73 | 0,74 | Park și col. (1974 a, b) |
| 23 | 8-Ala-AT II | 0,1 | 0 | | | 0 | | | — ibidem — |
| 24 | 1-Suc-AT II | 60 | | | | uter de șo- | | 50 | Rioux și col. (1973 a) |
| 25 | 1-$Me_2$ But-AT II | 2,5 | 1,0 | 6,41 | 45 | bolancă | | | Park și col. (1974 b) |
| 26 | 1-Sar-AT II | 70 | 1,0 | 8,21 | 280 | | | 175 | Regoli și col. (1973)<br>Rioux și col. (1973 b) |

Scanned with OKEN Scanner

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 27 | 1-$Me_2$ Gly-AT II | 88 | 1,0 | 7,64 | 79 | | | Regoli și col. (1974) |
| 28 | 1-Bet-AT II | 10 | 1,0 | 6,9 | 14 | | | — ibidem — |
| 29 | 1-Gly-AT II | 50 | | | | uter de șobolancă | 27 | Riniker și col. (1961) |
| 30 | 1-Glu-AT II | 100 | 1,0 | 7,38 | 42 | | | Regoli și col. (1974) |
| 31 | 1-B-Asp-AT II | 150 | 1,0 | 7,96 | 160 | | 27,5 | — ibidem — |
| 32 | 1-B-D-Asp-AT II | 200 | 1,0 | 8,26 | 322 | | 87,0 | Riniker și col. (1964) |
| 33 | 1-D-Ala-AT II | 100 | 1,03 | 8,03 | 1 906 | | | Park și col. (1974 b); Regoli și col. (1974) |
| 34 | 2-Arg ($NO_2$)-AT II | 50 | | | | uter de șobolancă | 220 | |
| 35 | 2-Cit-AT II | 2 | | | | | 3,1 | Riniker și col. (1961) |
| 36 | 2-Val-AT I I | 10 | | | | | | Schattsenkerk și col. (1965) |
| 37 | 2-Lys-AT II | 20 | | | | uter de șobolancă | | Schröder (1964) |
| 38 | 2-Orn-AT II | 5 | | | | | 1,6 | Schwyzer și col. (1960) |
| 39 | 2-Gly-AT II | 10 | | | | | | Schröder (1964) |
| 40 | 2-D-Arg-AT II | 5 | | | | | | Jorgensen și col. (1971) |
| 41 | 2-Pro-AT II | 1,3 | 1,0 | 5,64 | 0,7 | | | Schröder (1964) |
| 42 | 2-D-Abu-AT II | 0,9 | 1,0 | 5,47 | 0,53 | | | Park și col. (1974 b) |
| 43 | 1-Asp-3Aib-AT II | 1 | | | | uter de șobolancă | 1 | — ibidem — |
| 44 | 1-$Abu^2$-3-Leu-AT II | 100 | | | | uter de șobolancă | 100 | Marshall și col. (1972) |
| 45 | 3-Pro-AT II | 40 | | | | | 40 | Schwyzer și col. (1960) |
| 46 | 3-Acpc.-AT II | 4 | 1,0 | 6,9 | 14 | | | Marshall și col. (1972) |
| 47 | 4-Tyr(Mc)-AT II | 0,2 | | | | uter de șobolancă | 0,1 | Park și col. (1972) |
| 48 | 4-Phe-AT II | 22 | 0,8 | 6,2 | 2,8 | | 0,54 | Schröder și col. (1965) |
| 49 | 4-Leu-AT II | 0,2 | | | | | | Park și col. (1974 b) |
| 50 | 4-Acpc-AT II | 0,04 | 0,8 | 4,7 | 0,1 | | | — ibidem- |
| 51 | 4-Gly-AT II | 0,7 | 0,7 | 4,8 | 0,11 | | | Regoli și col. (1972) |
| 52 | 1-$Asn^2$-5-Abu-AT II | 16 | | | | | | Park și col. (1974 b) |
| 53 | 1-$Asn^2$-5-Nle-AT II | 21 | | | | | | Jorgensen și col. (1971) |
| 54 | 1-$Asn^2$-5-a Ile-AT II | 100 | | | | | | Jorgensen și col. (1971) |
| 55 | 1-$Asn^2$-5-Aev-AT II | 75 | | | | | | — ibidem — |
| 56 | 1-$Asn^2$-5-Cpg-AT II | 89 | | | | | | — ibidem — |
| 57 | 1-$Asn^2$-5-Chg-AT II | 114 | | | | | | — ibidem — |
| 58 | 1-$Asn^2$-5-Aib-AT II | 0,9 | | | | | | Jorgensen și col. (1971) |
| | | | | | | | | ibidem — |

Scanned with OKEN Scanner

| Nr. crt. | Denumire | Presiune arterială % | Panglică de stomac de șobolan | | | Spirală de acortă de iepure | | | Referința |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | A.I. | pDz | A.R. | A.I. | pDz | A.R. | |
| 59 | 1-Asn$^2$-5-Sab-AT II | 1 | | | | | | | — ibidem — |
| 60 | 1-Asn$^2$-5-Pro-AT II | 10 | | | | | | | — ibidem — |
| 61 | 1-Asn$^2$-5-D-Pro-AT II | 0,05 | | | | | | | — ibidem — |
| 62 | 6-D-His-AT II | 1 | | | | | | | Riniker și col. (1968) |
| 63 | 6-Lys-AT II | 0,1 | | | | uter de șo-lolancă | | 0,82 | Schröder și col. (1965) |
| 64 | 6-Phe-AT II | 1 | | | | uter de șo-bolancă | | 0,04 | Schröder și col. (1964) |
| 65 | 6-Tyr(3)-AT II | 57 — 79 | | | | ileon de cobai | | 42 | Hageman și col. (1969) |
| 66 | 6-Gly-AT II | 0,03 | 0,5 | 4,9 | 0,14 | | | | Park și col. (1974 b) |
| 67 | 6-Acpc-AT II | 0,01 | 0,3 | | | | | | Park și col. (1972) |
| 68 | 7-Hyp-AT II | 10 | | | | uter de șo-bolancă | | p0 | Sivanondaich și col. (1966) |
| 69 | 7-Pip-AT II | 0,2 | | | | | | | Bumpus și col. (1970) |
| 70 | 7-Acpc-AT II | 1,2 | 0,9 | 5,8 | 1,1 | | | | Park și col. (1972) |
| 71 | 8-Phe-OMe-AT II | 10 | | | | | | | Schwyzer și col. (1958) |
| 72 | 8-Phe ($NH_2$)-AT II | 3 | | | | | | | Riniker și col. (1961) |
| 73 | 8-Aph-AT II | 10 | | | | | | | Chaturvedi și col. (1970) |
| 74 | 8-Apib-AT II | 0,1 | | | | | | | — ibidem — |
| 75 | 8-Glu-AT II | 0,08 | 0 | | | | | | Park și col. (1974 b) |
| 76 | 8-Lys-AT II | 0 | | | | | | | Park și col. (1974 b) |
| 77 | 8-Cha-AT II | 20 | | | | | | 20 | Khoshla și col. (1972) |

Presiune arterială % = răspuns presor în procente față de răspunsul la AT II standart.
Ai — activitate intrinsecă
pD — logaritmul concentrației de peptid care produce 50% din răspunsul maxim (măsoară afinitatea).
A.R. — afinitate relativă în % din afinitatea AT II standart (100%) — modificat după Regoli și col. 1975).

Scanned with OKEN Scanner

tensinei II. Modificarea sau înlocuirea sa cu beta-Asp sau cu Sar- (Imhof și col. 1964, Doyle și col. 1967, Khairallah și col. 1963, Regoli și col. 1963, 1974) prelungește semnificativ acțiunea peptidului, fie prin efectul protector anti-aminopeptidazic, fie prin creșterea afinității față de receptori. Înlocuirea cu un compus de azot ternar sau quaternar reduce semnificativ activitatea (Regoli și col. 1974), sugerînd necesitatea unui hidrogen liber în gruparea N-terminală.

Ca și în cazul poziției 1, reziduul din poziția 2 (2-Arg) condiționează în primul rînd afinitatea de fixare a peptidului și mai puțin activitatea sa intrinsecă. Prezența grupării guanidinice condiționează cuplarea cu receptorii (Jorgensen și col. 1970, 1971). Acest efect s-ar datora încărcării pozitive a grupării, cu toate că alte cercetări (De Graaf 1970, De Graaf și col. 1971, Havinga și col. 1966) atribuie acest rol capacității de a dona hidrogen.

Spre deosebire de ceea ce se credea la început, Val. în poziția 3 este extrem de importantă în menținerea activității angiotensinei II. Îndepărtarea tripeptidului 1-Ile, 2-Arg, 3-Val determină pierderea completă a activității biologice. Înlocuirea 3-Val cu 3-Gly determină scăderea de 100 ori a activității. Acest reziduu este implicat în formarea legăturilor de hidrogen cu 3-Val, esențiale pentru menținerea structurii pliate active.

4-Tyr, prin gruparea sa laterală p-hidroxifenolică, contribuie, împreună cu lanțurile alifatice ale 3-Val și 5-Val (sau 5-Ile), la formarea pungii hidrofobice de stabilizare discutată mai sus. Hidroxilul fenilic poate ceda un $H^+$ receptorului, fiind astfel implicat direct în cuplarea cu acesta (Printz și col. 1972 a ; Fermandjian și col. 1971).

Poziția 5 este ocupată de izoleucină (Ile) în angiotensina II (umană, porcină și equină) sau de valină în angiotensina II bovină. Prezența unui lanț lateral alifatic bifurcat în poziția beta este esențială pentru menținerea activității biologice. Bifurcarea în poziția gamma (5-Leu) aduce activitatea la 25%, iar substituirea cu aminoacizi cu lanț alifatic nebifurcat (5-Ala) la numai 5% (Jorgensen și col. 1971 a, b, 1972). Caracterul lipofilic al acestui lanț pare a condiționa cuplarea cu receptorul (Jorgensen 1973).

Fotoliza reziduului histidinic din poziția 6 determină pierderea activității presoare, oxitocice sau miotrope, proporțională cu distrugerea inelului imidazolic (Paiva 1961). Capacitatea de ionizare la pH fiziologic, rolul de acceptor sau donator de protoni, caracterul aromatic, sînt doar unele calități ale acestui inel, ce pot explica importanța sa. El este implicat în formarea legăturilor de hidrogen cu rol conformațional (Hoffmann și col. 1968, Page și col. 1968, Fermandjian și col. 1972). Înlocuirea 6-His distruge stereostructura

Scanned with OKEN Scanner

necesară acţiunilor intramoleculare sau chelării $Ca^{++}$ (Khosla şi col. 1972, a, b). Variaţiile în poziţia 7 (prolină) şi mai ales înlocuirea inelului pirolidinic cu un lanţ alifatic deschis, determină pierderea activităţii. Acest fapt a dus iniţial la concluzia că prolina în această poziţie este esenţială pentru activitatea miotropă şi presoare (Page şi col. 1961). Datele ulterioare (Weinkam şi col. 1971 a.b. ; Printz şi col. 1972) au arătat că de fapt prolina este esenţială pentru structura secundară a angiotensinei II. Ea determină orientarea 8-Phe, element critic pentru activitatea întregului peptid. Gruparea laterală a prolinei trebuie să fie hidrofobă. Substituirea cu hidroxilprolina determină pierderea a 90% din activitate (Bumpus şi col. 1970).

Heptapeptidul obţinut prin eliminarea fenilalaninei din poziţia 8 este total inactiv. Efectele sterice şi funcţionale ale acestei zone active au putut fi amănunţit analizate datorită marelui număr de analogi substituiţi în poziţia 8, sintetizaţi în ultimii ani. Activitatea biologică depinde atît de funcţia carboxilică terminală cît şi de prezenţa ciclului fenil hidrofob. Gruparea carboxilică determină o bună parte din capacitatea de legare a fenilalaninei de receptor (Page şi col. 1968 ; Schwyzer R. şi col. 1960). Afinitatea pare a depinde şi de distanţa dintre gruparea menţionată şi ciclul fenil precum şi de distanţa dintre fenilalanină şi celelalte lanţuri laterale ale polipeptidului (Bumpus şi col. 1973 ; Chaturvedi şi col. 1970).

Gruparea fenil este esenţială pentru stimularea receptorilor. Eliminarea sa determină pierderea activităţii sau chiar apariţia unor efecte antagonice (Regoli şi col. 1971, 1972, 1974 b ; Rioux şi col. 1973). Este posibil ca stimularea receptorilor să fie determinată ori de fixarea ciclului fenil, ori de interacţiuni hidrofobe cu o zonă specifică a receptorului (Fessler 1972).

## B. ANTAGONIŞTII ANGIOTENSINEI II

Mijlocul farmacologic cel mai folosit în investigarea mecanismelor de acţiune a unui compus este reprezentat de antagoniştii specifici. În cazul angiotensinei II, aceşti antagonişti se pot adresa fie efectelor indirecte, fie efectelor directe ale peptidului.

### 1) *ANTAGONIŞTI AI EFECTELOR INDIRECTE*

Efectul contractil al angiotensinei II pe ileonul de cobai izolat poate fi parţial blocat de atropină şi alţi agenţi antimuscarinici. Această componentă precoce ar fi prin urmare de natură colinergică (Khairallah 1961, Robertson 1962). Acelaşi efect poate fi blocat cu atropină şi hemicholiniu pe membrana nictitantă denervată la pisică (Türker şi col. 1969).

Scanned with OKEN Scanner

Hexametoniul antagonizează efectele colinergice preganglionare atribuite angiotensinei (Türker 1969).

Şi agenţii blocanţi adrenergici pot aboli parţial unele efecte farmacologice ale angiotensinei la diferite nivele. Este cazul efectului catecholamineliberator exercitat la nivelul medulosuprarenalei (Feldberg şi col. 1964, 1965). Aceleaşi efecte stimulatoare au putut fi blocate în ganglionii simpatici (Lewis 1965, 1966 ; Trendelenburg 1966) şi neuronii adrenergici postganglionari (Distler şi col. 1965, Schümann şi col. 1967). Agenţii alfa-adrenoblocanţi ar reduce efectul vascular al angiotensinei (Bickerton şi col., 1961 ; Johnson şi col. 1965 ; Scroop şi col. 1966). Acest efect nu a fost constant observat (Renson şi col. 1959, McGiff şi col. 1965). Agenţii beta adrenoblocanţi (pronetalol şi propranolol) şi bretilium-ul previn cardioacceleraţia indusă de angiotensina II la cîinii anesteziaţi (Krasney şi col. 1965). Dihydro-ergotamina şi morfina previn efectele catecholamineliberatoare ale polipeptidului (Türker şi col. 1967, Panisset şi col. 1966).

## 2) *ANTAGONIŞTI AI EFECTELOR DIRECTE*

Din această categorie fac parte antagoniştii fiziologici indirecţi (a) şi antagoniştii farmacologici direcţi competitivi (c) sau nu (b).

a) Grupul *antagoniştilor fiziologici* este reprezentat de acele droguri sau substanţe biogene care au efecte de sens opus celor angiotensinice. Numeroase vasodilatatoare reduc efectele presoare ale polipeptidului (Bianchi şi col. 1960 ; Barer 1963) iar drogurile adrenergice reduc răspunsul de tip colinergic al ileonului de cobai izolat (Khairallah şi col. 1962). Tratamentul prealabil cu aldosteron la iepure scade sensibilitatea la angiotensină (Katz şi col. 1963). La cîine răspunsurile presoare sînt diminuate de administrarea unor diuretice thiazidice (Bock şi col. 1960), în timp ce la om, administrarea de chlorotiazidă nu afectează răspunsul (Silah şi col. 1965). Ouabaina antagonizează activarea pompei de $Na^+$—$K^+$ realizată prin angiotensină precum şi efectele miotrope pe uter de şobolan şi aritmia cardiacă determinată la cobai (Türker, 1965; Türker şi col. 1967).

Bradikinina (Barrer, 1963) şi prostaglandina $E_1$ (Türker şi col. 1968 a) scad efectele presoare ale angiotensinei pe circulaţia renală de pisică şi respectiv circulaţia generală la şobolan.

b). *Antagoniştii farmacologici direcţi* necompetitivi sînt relativ puţin numeroşi şi puţin studiaţi. Din această categorie fac parte unele antihistaminice (mepyramina) care reduc efectul stimulator al angiotensinei asupra ganglionului cervical superior de pisică (Lewis şi col. 1965 ; Trendelenburg, 1966) precum şi efectul permeabilizant asupra capilarelor din teritoriul cutanat (Bisset şi col. 1962;



Scanned with OKEN Scanner

Robertson şi col. 1974). Acest efect nu poate fi reprodus cu Benedryl.

Un alt antagonist necompetitiv este hydralazina care ar reduce sensibilitatea la angiotensină a presiunii arteriale de şobolan, în trenul posterior izolat de iepure şi pe rinichi de cîine in vivo (Meier şi col. 1957, 1958 ; Mc Giff şi col. 1965).

Unii derivaţi de piperazină par să acţioneze în aceeaşi direcţie. Este cazul cinnarizinei (Van Nueten şi col. 1964) şi lidoflavinei (Godfraind 1968). Compuşii blochează efectele miotrope directe ale peptidului pe ileon de cobai. Datele obţinute în această direcţie sînt însă controversate. Cummings şi col. (1968), Worcel şi col. (1971) au observat faptul că guanidina blochează necompetitiv efectele presoare ale angiotensinei.

c) *Antagonişti competitivi ai angiotensinei* (tabel 26) sînt analogi substituiţi ai octapeptidului natural. Datele referitoare la relaţia structură-acţiune (vezi mai sus) au scos în evidenţă faptul că, dintre lanţurile laterale, doar 8-Phe şi mai puţin 4-Tyr sînt implicate în efectele contractile. Restul lanţurilor au doar rolul de a permite fixarea pe receptorii specifici şi de a menţine structura secundară critică.

În aceste condiţii, este de presupus faptul că un inhibitor specific trebuie să fie substituit doar în poziţia 8 pentru a-i lăsa intactă afinitatea. Substituirea în poziţia 1 i-ar mări durata de acţiune, în timp ce substituţiile duble, în poziţiile 4 şi 8 ar putea determina pierderea specificităţii. Aceste presupuneri sînt confirmate astăzi de numeroasele date din literatura ultimilor ani. (Fessler 1972 ; Khosla şi col. 1972 a,b ; Marshall G. şi col. 1970 ; Needleman P. şi col. 1972 ; Paiva şi col. 1972 ; Pals şi col. 1971 ; Park şi col. 1973 ; 1974 ; Regoli şi col. 1971, 1973 ; Rioux 1971, 1973 ; Türker şi col. 1971 ; Yamamoto şi col. 1972).

Încercările de a sintetiza analogi inhibitori de angiotensină nu au permis obţinerea unor compuşi care să blocheze toate sau aproape toate acţiunile fiziologice ale peptidului. Unii dintre aceşti compuşi acţionează in vivo timp de 2—3 ore, ceea ce ar permite eventuala utilizare în scopuri diagnostice. Totuşi, timpul biologic de înjumătăţire este mult prea scurt pentru aplicări terapeutice. Unii produşi foarte activi (de ex. 1-Sar, 8-Leu-AT II) reţin in vivo o importantă activitate de tip angiotensinic ce limitează utilizarea dozelor terapeutice mari, necesare pentru blocarea activării angiotensinei endogene. Obţinerea unor inhibitori specifici cu acţiune prelungită nu este probabilă pînă în momentul în care se va soluţiona problema prevenirii degradării acestora prin peptidaze (Rudinger 1971).

Scanned with OKEN Scanner

*Tabel 26*

**Antagoniști ai angiotensinei-structură și parametri farmacologici**

| Nr. crt. | Denumire | Presiune arterială la sobolan | | | Organe izolate | | A. rest % | Referințe |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ID ng/50 kg/min | P.R. | A. Rest. % | $pD_2$ C.izometrică | $pD_2$ C. izotonică | | |
| 1 | 8-Gly-AT II | 0,72 | 24 | 0,1 | 7, 17 ; 7, 2 | 6,9[s] ; 7,42[a] | 0 | Rioux și col. (1973 a) |
| 2 | 8-Ala-AT II | 0,47 | 36 | 0,1 | 6, 86[s] | 7,22[s] ; 7,7[a] | 0 | Regoli și col. (1971) |
| 3 | | inactiv | | | 8, 32[a] | | | Türker și col. (1971) |
| 3 | 8-Abu-AT II | 0,34 | 50 | 0,2 | 7. 48[s] | 8,04[s] ; 8,42[a] | 5 | Roux și col. (1971) |
| 4 | 8-Val-AT II | 0,47 | 36 | 0,2 | 7, 51[s] | 7,94[s] ; 8,34[a] | 6 | Regoli și col. (1971) |
| 5 | 8-Nva-AT II | 0,36 | 47 | 0,3 | | 8,50[s] ; 8,62[a] | | Park și col. (1974 b) |
| 6 | 8. Ile-AT II | 0,21 | 81 | 0,4 | 7,9[s] | 8,36[s] | 10 | Regoli și col. (1971) |
| | | | | | 9,21[a] | | | Yamamoto și col. (1972) |
| 7 | 8-Leu-AT II | 0,17 | 100 | 0,4 | 8,03[s] ; 8,21[a] | 8,60[s] ; 8,78[a] | 10 | Regoli și col. (1971) |
| 8 | 8-Nle-AT II | 0,32 | 51 | 1,0 | | 8,44[s] ; 8,66[a] | | Park |
| 9 | 8-Acpc-AT II | 1,05 | 16 | 0,2 | 5,69[s] | | | și col. (1974 b) |
| 10 | 8-Cha-AT II | 1 | 20 | 20 | | | 20[a] | Regoli și col. (1972) |
| 11 | 8-D-Phe-AT II | 0,6 | 28 | 0,1 | 5,37[s] | | 5 | Khoshla și col. (1972) |
| 12 | 8-D-Leu-AT II | 1,7 | 10 | 0,11 | | 6,43[s] | 0 | Regoli și col. (1972) |
| 13 | 1-Asn[2], 8-Gly-AT II | | | | | 6,54[a] | | Park și col. (1974) |
| 14 | 1-Asn[2], 8-Ala-AT II | 10 | | prezentă | | 6,84[a] | | Fessler și col. (1972) |
| 15 | 1-Asn[2], 8-Ala-AT II | | | | | 5,08[a] | | Pals și col. (1971) |
| 16 | 1-Asn[2], 8-Abu-AT II | | | | | 7,93[a] | | Fessler și col. (1971) |
| 17 | 1-Asn[2], 8-Abu-AT II | | | | | 8,31[a] | | — ibidem — |
| 18 | 1-Asn[2], 8-Val-AT II | | | | | 8,26[a] | | — ibidem — |
| 19 | 8-Cys-AT II | 0,1 | | | | 8,3[u] | | — ibidem — |
| 20 | 4-Phe, 8-Tyr II | | | 0,1 | | 6,7 | 0 | Needleman și col. (1971) |
| 21 | | 1,7 | 10 | 2 | | | | Marshall și col. (1970) |
| 21 | 4-Phe, 8-Ala AT II | | | 1,0 | | | | Regoli și col. (1972) |
| 22 | 1-Suc, 4-Phe, 8-Tyr | negli- | | | 5,5[a] | | 0 | Khoshla și col. (1972) |
| 23 | AT II | jabil | 106 | 1,0 | 4,5[a] | | 0 | — ibidem — |
| 23 | 1-Sar, 8-Gly AT II | 0,16 | | 1,0 | 8,28[a] | | 0 | Regoli și col. (1973) |
| 24 | 1-Sar, 8-Ala-AT II | 1,0 | 113 | 0,1 | 8,38[s] | 8,61[a] | 0 | Pals și col. (1971) |
| | | 0,15 | | | | | | Park și col. (1974 b) |

Scanned with OKEN Scanner

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 | 1-Sar, 8-Abu-AT II | 0,16 | 106 | prezintă | | 8,76[s] | | — ibidem — |
| 26 | 1-Sar, 8-Val-AT II | 0,21 | 81 | 0,1 | 8,84[s] | | | — ibidem — |
| 27 | 1-Sar, 8-Ile-AT II | 0,03 | | | 9,33[s] | | 0 | Khosla și col. (1972) |
| 28 | | Presiune arterială la pisică | | | | 9,17[s] ; 9,06[a] | 10—20 | Regoli și col. (1972) |
| | | | | | | | 10 | Park și col. (1974 b) |
| 28 | 1-Sar, 8-Leu AT II | 0,04 | 425 | 0,2 | 8,6[s] ; 9,06[s] | | 0 | — ibidem — |
| 29 | 1-B-Asp, 8-Leu-AT II | 0,15 | 113 | 0,7 | 8,23 ; 8,21[a] | | 10 | — ibidem — |
| 30 | 1-Pro, 8-Gly-AT II | 1,05 | 16 | 0,1 | 7,1[a] | | 0 | — ibidem — |
| 31 | 1-Pro, 8-Leu-AT II | 0,18 | 94 | 0,5 | 8,04[a] | | 5—10 | — ibidem — |
| 32 | 1 Glu, 8-Gly-AT II | 1,0 | 17 | 0,1 | 6,13[a] | | | |
| 33 | 1-Glu, 8-Leu AT II | 0,32 | 51 | 0,2 | 7,64[a] | | | |
| 34 | 2-Pro, 8-Abu-AT II | 20 | 0,8 | 0,1 | | | | Park și col. (1974 b) |
| 35 | 1-Chl-des-Asp-AT II | 4 | | 1 | 5[u] | | 10[u] | Paiva și col. (1972) |

$ID^{5}_{0}$ = doza de antagonist care necesită dublarea dozei de AT II pentru menținerea efectului presor
P.R. = potență relativă în % (8-Leu AT II = 100 %)
A. Rest = activitate restantă % (1-Asp-AT II = 100 %)
$pD_2$ = vezi tabel 1
S = panglică de stomac de șobolan ; a = spirală de aortă de iepure ; u = uter de șobolancă



Scanned with OKEN Scanner

## RECEPTORII LA ANGIOTENSINĂ

Datele de mai sus sugerează faptul că angiotensina poate acţiona la nivelul organelor ţintă fie direct, prin intermediul unor receptori specifici, fie indirect, prin eliberarea unor mediatori neuroumorali. Ambele tipuri de acţiuni fiind detaliate într-un alt capitol, cele ce urmează se vor referi cu precădere la receptorii angiotensinici.

Specificitatea receptorilor tisulari pentru angiotensina II este demonstrată de faptul că o serie de muşchi netezi răspund selectiv la doze foarte reduse de peptid ($10^{-10}$—$10^{-9}$ M) în timp ce, pe alţi muşchi, cum ar fi membrana nictitantă de pisică sau vasul deferent de cobai, mediatorul este inactiv (Bell C. 1972). Pentru caracterul specific al acestor receptori pledează faptul că blocanţii serotoninei, acetilcolinei sau noradrenalinei nu afectează acţiunea angiotensinei, în timp ce inhibitorii specifici de angiotensină II nu afectează acţiunea altor agenţi miotropi.

Studii autoradiografice au demonstrat acumularea peptidului marcat la suprafaţa celulelor ţintă (Richardson şi colab. 1970, 1971). Cuplarea peptidului cu proteine de dimensiuni mari nu a modificat acţiunea sa (Arakawa 1962 ; Regoli şi colab. 1974, a, b ; Richardson şi col. 1971). Ambele categorii de observaţii plasează receptorii angiotensinei II la nivelul membranei celulare, excluzînd existenţa unor bariere de difuziune majore. Acest fapt a permis studiul interacţiunilor dintre angiotensină şi receptori pe baza legii acţiunii maselor. Cercetările farmacologice detaliate realizate în ultimii ani pe stomac de şobolan şi fragment de aortă de iepure au arătat că relaţia doză-răspuns se încadrează total în teoria ocupării receptorilor emisă de Clark (1937) şi modificată de Ariens (1964). Linearitatea curbelor doză-răspuns obţinute în aceste condiţii demonstrează că efectul peptidului este o funcţie a concentraţiei complexului drog-receptor format în ţesutul respectiv (Regoli şi colab. 1974).

Utilizarea drept criteriu a ordinei de potenţă a agoniştilor a permis unor autori să susţină existenţa unor receptori de tipuri diferite. Astfel, Meyer şi col. (1970), Regoli şi col. (1974) consideră receptorii uterini ca fiind diferiţi de cei din diverşi muşchi netezi. Peach (1972) descrie existenţa unor receptori la angiotensină diferiţi în cord faţă de muşchii netezi. Aceleaşi diferenţe s-au observat în cazul receptorilor ce mediază efectul catecholamineliberator în medulosuprarenală (Feldberg şi col. 1965 ; Staszewska-Barczak şi col. 1967) precum şi în cazul receptorilor care mediază eliberarea aldosteronului din corticosuprarenală (Hageman şi col. 1969 ; Blair-West şi col. 1971). Sînt prin urmare motive de a suspecta existenţa unei diversităţi de receptori angiotensinici în ţesuturile ţintă, deşi

Scanned with OKEN Scanner

nici o demonstrație nu are deocamdată un caracter definitiv. Este de subliniat faptul că cercetări utilizînd criterii multiple de caracterizare a receptorilor (ordinea de potență a agoniștilor, afinitatea și activitatea intrinsecă a antagoniștilor competitivi, măsurarea efectelor miotrope ale analogilor în țesuturi desensibilizate cu angiotensină II), nu au demonstrat existența unor receptori diferiți în aorta de iepure și stomacul sau colonul de șobolan.

Încercările de a izola receptorii angiotensinei sînt încă într-un stadiu preliminar, mai ales datorită lipsei unui inhibitor specific ireversibil. Un astfel de compus este necesar atît pentru marcarea in vivo a receptorilor cît și pentru obținerea unui complex stabil în cursul fracționării. O altă dificultate este faptul că enzimele proteolitice tisulare (amino și carboxipeptidaze, chimotripsina) au o afinitate deosebită față de octapeptid (Cain și col. 1969 ; Osborne și col. 1970). Datorită acestor condiții, puținele încercări de a izola receptorii la angiotensină s-au soldat cu rezultate incerte (Goodfriend și col. 1972, 1973 ; Meyer și col. 1972 ; Lin și col. 1970 ; Baudouin și col. 1972).

## TAHIFILAXIA LA ANGIOTENSINĂ

Administrarea repetată la intervale scurte a unor doze maximale de angiotensină II pe diverse țesuturi determină scăderea pînă la dispariție a răspunsului atît pentru octapeptidul natural cît și pentru precursorul sau agoniștii săi. Acest efect reversibil este cunoscut sub denumirea de tahifilaxie sau toleranță acută.

Acest efect tahifilactizant depinde de doză, de timp, de țesutul în cauză și de specia animală. Efectul a fost observat pentru prima oară de Tigerstedt și Bergman (1898) pe presiune arterială de cîine. Ulterior, tahifilaxia la angiotensină II s-a semnalat pentru o varietate de specii animale și țesuturi (J. M. Stewart 1974). La om, tahifilaxia a fost observată pe presiune arterială (Lubash și col. 1971), pe presiunea de perfuzie a antebrațului (Lumbers și col. 1970) și pe colon in vitro (Fishlock și col. 1970).

În producerea tahifilaxiei la angiotensina II au fost incriminate diverse mecanisme dintre care, pe prim plan se situează *saturarea receptorilor și creșterea distrugerii agoniștilor*. Proporționalitatea directă dintre gradul de tahifilaxie și doza administrată, a sugerat de la început posibilitatea ca tahifilaxia să fie cauzată de ocuparea totală a receptorilor disponibili. Această presupunere contravine concepției clasice a răspunsului prin formarea complexului media-

Scanned with OKEN Scanner

tor—receptor. Totuși, dacă răspunsul farmacologic depinde nu atît de numărul de receptori ocupați cît mai ales de rata de formare a complexului (Paton, 1961), atunci este posibil ca, în cazul cînd disocierea este mai lentă decît asocierea, amplitudinea răspunsului să scadă. Această ipoteză este suportată și de faptul că adăugarea de angiotensinază accelerează recuperarea țesutului din tahifilaxie (Khairallah, 1966). Este posibil ca in vivo, concentrația angiotensinazelor tisulare să condiționeze sensibilitatea la tahifilaxie a diferitor țesuturi sau specii (Hollenberg 1971 ; Lubash, 1971). Datele sînt însă controversate și neconcludente (Osborn și col. 1969 ; Sambhi și col. 1968). Un alt mecanism implicat în tahifilaxia la angiotensină este *modificarea receptorilor*. Astfel, Osborn și col. (1969), Sambhi și col. (1968), presupun că sarcina anionică a azotului terminal de pe angiotensină induce modificări ale conformației receptorilor. Este de asemenea posibil ca în tahifilaxie să fie expuse alte zone active ale receptorilor (Palaic și col. 1971). Rolul calciului în acest mecanism a fost subliniat recent de alți autori (Shibata și col. 1971 ; Freer și col. 1972 a) (fig. 42, 43).

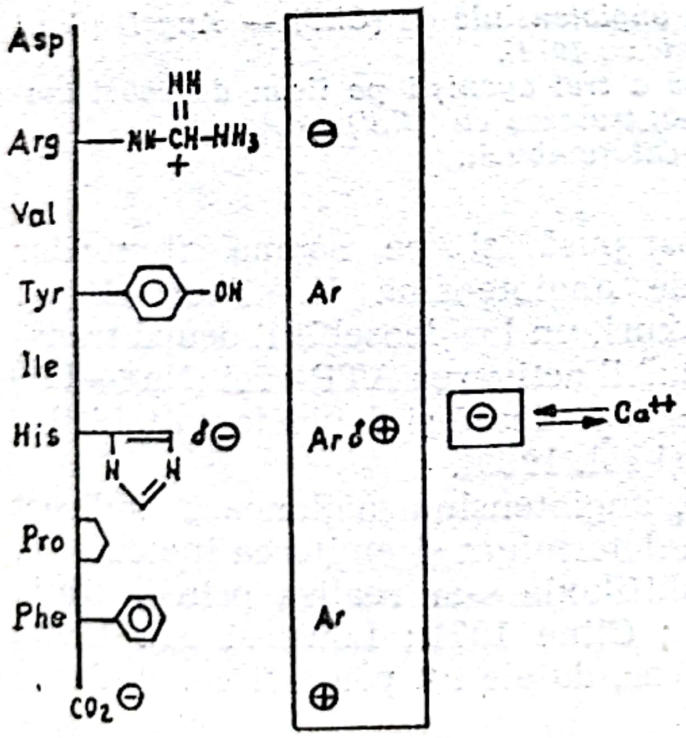



*Figura 42*

*Interacțiunea normală angiotensină receptor. Aria receptoare indicată prin dreptunghiul mare vertical. Zona anionică din dreapta receptorului este ocupată în condiții normale de Ca++ (după Stewart, 1974).*

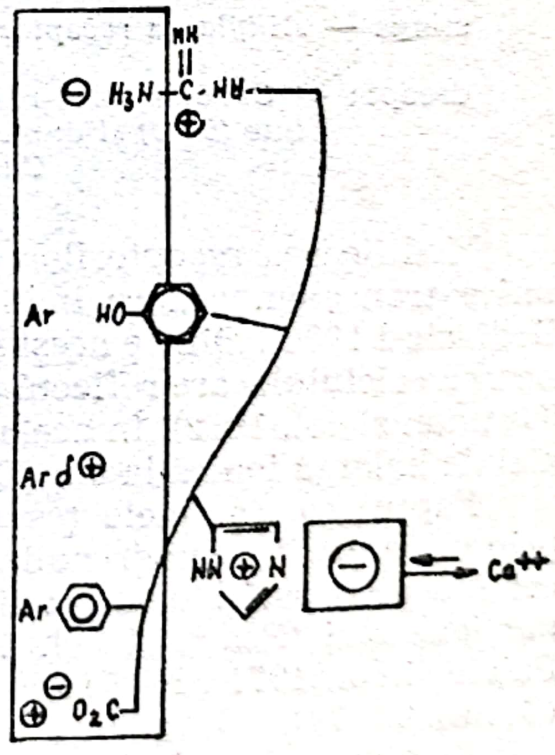



*Figura 43*

*Interacțiunea peptid-receptor modificată în tahifilaxie (după Stewart, 1974).*

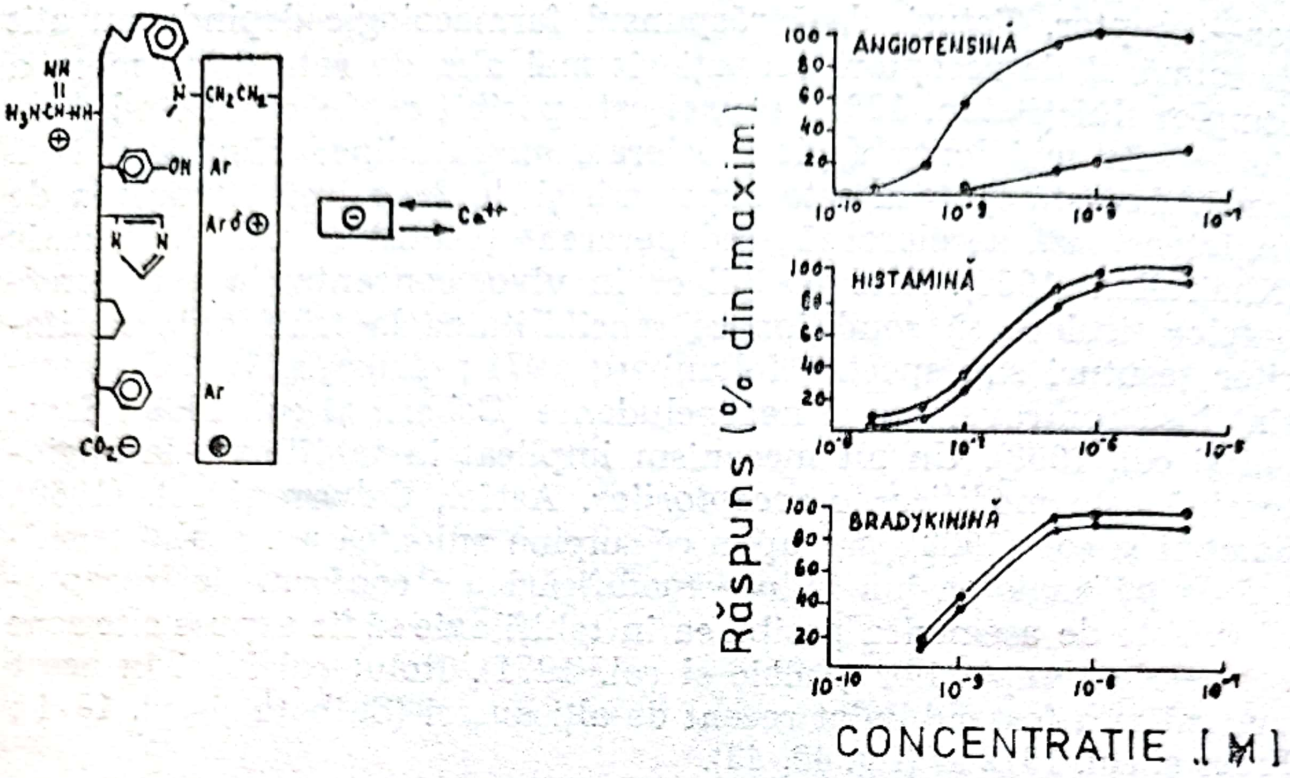



*Figura 44*

stînga — *Alkylarea receptorului angiotensinic de (Chl') — Ang II (după Stewart 1974).*

dreapta — *Curbele doză-răspuns a trei agoniști pe ileon de cobai înainte (0—0) și după (0—0) tratarea cu (Chl') — Ang II.*
*Chl' = chlorambucil.*

Modificarea receptorilor a fost pusă și pe seama fluxurilor ionice transmembranare induse de angiotensina II. (Peart 1965; Godfraind 1970). Dintre aceste fluxuri, un loc deosebit îl ocupă translocarea calciului, care reflectă probabil activarea ATP-azei ($Na^+$—$K^+$) (Gutman și col. 1972). În același sens pledează și dependența tahifilaxiei de balanță ionică la om (Cier și col. 1969).

Faptul că, în unele țesuturi, angiotensina acționează indirect prin eliberare de noradrenalină, a determinat și emiterea ipotezei că, cel puțin în astfel de situații, tahifilaxia s-ar realiza prin *depleția mediatorului* (Peach și col. 1971; Cline 1971; Louis și col. 1968; Palaic și col. 1971). Nici în acest caz, datele nu par a fi concludente (Stewart 1974).

Este de reținut ipoteza, recent emisă de Freer și col. (1972) conform căreia tahifilaxia în mușchiul neted s-ar datora unei cuplări anormale a angiotensinei II cu receptorii.

Această cuplare, deosebit de stabilă, nu ar permite fixarea a noi cantități de angiotensină. Figura alăturată, rezumă datele esențiale ale acestei ipoteze (fig. 44). În condiții normale gruparea anionică a receptorului ar fi ocupată de $Ca^{++}$. Această grupare s-ar situa

în imediata apropiere a locusului de combinare a histidinei din angiotensina II cu receptorul. În tahifilaxie, $Ca^{++}$ nu mai saturează locusurile anionice, acestea devenind disponibile pentru a se combina puternic, cu forma protonică a imidazolului. Astfel, peptidul se ancorează ferm şi anormal pe receptor ceea ce împiedică fixarea a noi cantităţi de agonist. O alternativă a acestui mecanism ar fi alchilarea receptorului angiotensinic de către unii agonişti (Chlorambucil 1-angiotensina II) (fig. 45).

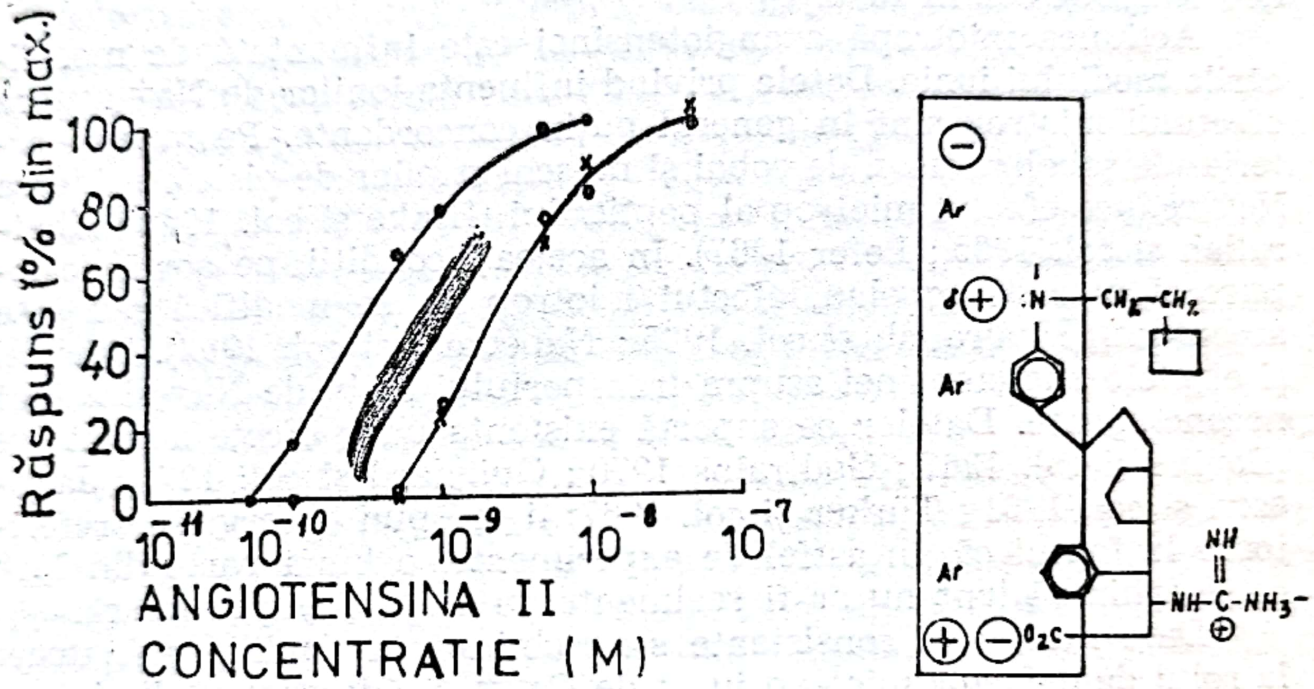



*Figura 45*

stînga — *Curbele doză-răspuns pentru angiotensină II pe ileon de cobai înainte (0—0), imediat după (0—0) şi 3 ore după (x—x). Tratarea cu Chl-Pro-Phe-Arg (după Freer şi Stewart, 1972).*

dreapta — *Alkilarea receptorului angiotensinic de către Chl-Pro-Phe-Arg (după Stewart, 1974).*

## EFECTELE CUPLĂRII ANGIOTENSINEI II CU RECEPTORII SPECIFICI

Mecanismele celulare de acţiune ale angiotensinei II au fost studiate în patru ţesuturi : muşchi neted, medulosuprarenală, corticosuprarenală şi neurohipofiză. La nivelul muşchiului neted, cercetările electrofiziologice cu microelectrozi flotanţi sau cu tehnica dublei întreruperi cu sucroză, au evidenţiat apariţia potenţialelor de acţiune simultane cu efectul contractil (Cutbert şi col. 1965) sau a unor depolarizări gradate, relativ proporţionale cu amplitudinea contracţiei (Somlyo şi col. 1968 a, b.) Deşi iniţial se considera că efectul angiotensinei depinde direct de depolarizarea membranei celulare, cercetări mai recente au putut demonstra faptul că angio-

tensina poate menține contracția și în cursul repolarizării. Pe de altă parte, contracția a putut fi obținută chiar și în condițiile depolarizării induse prin $K^+$. Acest fapt a dus la concluzia că, cel puțin în parte, efectul angiotensinei este independent de modificările potențialului transmembranar, care ar putea fi de fapt doar un epifenomen asociat interacțiunii peptid-receptor (Keatinge 1966 ; Somlyo și col. 1968 a, b ; Shibata și col. 1966). În aceste condiții devine plauzibilă ipoteza mecanismului de cuplare farmacomecanică avansată de Somlyo și col. în 1970.

Acțiunea miotropă a angiotensinei este influențată de modificările mediului ionic. Datele privind influența ionilor de $Na^+$ asupra efectului miotrop sînt în general puțin concordante. Pe mușchi arterial de șobolan, ileon de cobai și mușchi papilar de pisică, scăderea $Na^+$ reduce efectul miotrop al peptidului (Hinke și col. 1962 ; Khairallah și col. 1965 ; Lefer 1967). În aceleași condiții, pe aortă de iepure și uter de șobolan, efectul miotrop nu se modifică sau este accentuat. (Khairallah și col. 1965 ; Napodano și col. 1962). Dealtfel și efectele angiotensinei asupra transportului activ de $Na^+$ sînt încă neconcludente. Datelor ce suportă existența unor efecte activatoare (Bovine și col. 1967 ; Godfrains 1970 ; Guignard și col. 1971 ; Jamieson și col. 1961 ; Türker și col. 1967) li se opun observațiile referitoare la faptul că, în astfel de experimente, o bună parte din $Na^+$ ce se schimbă lent nu ar fi realmente de origină intracelulară.

Date mult mai consistente s-au obținut în studiile referitoare la rolul de cofactor miotrop jucat de $Ca^{++}$. Scăderea sau eliminarea $Ca^{++}$ din mediu reduce sau abolește răspunsul la angiotensină pe ileon de cobai, uter de șobolan (Khairallah și col. 1965), artere de șobolan și cîine (Hinke și col. 1964 ; Burks și col. 1967). Cuplînd excitația cu contracția, calciul reprezintă probabil calea finală comună a acțiunii diverșilor agenți fizio-farmacologici miotropi. Un efect major, deși puțin explorat, al ionilor de $Ca^{++}$ este rolul jucat în cuplarea angiotensinei II cu receptorii specifici (vezi mai sus).

În ceea ce privește modul în care angiotensina II determină creșterea $Ca^{++}$ intracelular peste limitele declanșatoare de contracție, datele obținute în ultimii ani cu $La^{++}$ sau SKF-525 A sînt unanime. Angiotensina II mobilizează probabil $Ca^{++}$ ferm legat de membrane (Van Breemen 1969 ; Van Breemen și col. 1972 ; Kalsner și col. 1970; Somlyo și col. 1970 ; Meyer și col. 1971 ; Baudouin-Legros și col. 1973). Eliberarea $Ca^{++}$ din membranele celulare s-ar asocia cu o scădere a fixării sale în aceeași fracție (Baudouin și col. 1972 ; Angles d'Auriac și col. 1972 ; Baudouin-Legros și col. 1973). Prin aceste procese, concentrația $Ca^{++}$ intracelular ar crește la $4 \times 10^{-6}$M, mult peste pragul necesar contracției. Autorii citați au observat că angiotensina II inhibă efectul stimulator al adrenalinei asupra ade-

Scanned with OKEN Scanner

nilciclazei din uterul de şobolan, în timp ce Volicer şi col. (1970) observă scăderi ale AMP-ului ciclic intracelular în arterele de şobolan. Cercetările fiind încă la început, este prematur deocamdată să se ajungă la concluzii ferme în această direcţie (Somlyo şi col. 1972; Andersson şi col. 1972).

Angiotensina II determină in vitro depolarizarea membranei celulelor cromafine din medulosuprarenală acţionînd asupra unor receptori diferiţi de cei colinergici (Douglas şi col. 1967). Această depolarizare determină eliberarea de catecholamine, necesitînd prezenţa $Ca^{++}$ în cuplarea stimul-secreţie (Douglas 1968).

În ceea ce priveşte corticosuprarenala, cercetările efectuate de Peytremann şi col. (1973) aduc argumente plauzibile în favoarea implicării sistemului celui de al doilea mesager hormonal (adenilciclază-AMP ciclizat). Angiotensina determină creşterea concentraţiei de cAMP paralel cu producerea de corticosteroizi în celulele izolate din zona fasciculată a suprarenalei bovine. Faptul că acţionează sinergic cu ACTH-ul hipofizar lasă să se întrevadă posibilitatea existenţei unui mecanism de acţiune diferit. Nu s-au putut pune în evidenţă activări ale adenilciclazei sau inhibiţii ale fosfodiesterazei. Creşterile cAMP sînt mai reduse şi rapid reversibile faţă de cele induse de ACTH cu toate că, efectele asupra steroidogenezei sînt cantitativ similare. Este de asemenea posibil ca cel de al doilea mesager să fie implicat în efectele stimulatoare ale angiotensinei asupra transportului de apă şi sodiu în colonul ascendent de şobolan (Hornych şi col. 1973).

Observaţii recente (Gagnon şi col. 1973, 1974), demonstrează faptul că angiotensina II determină specific eliberarea de ADH din neurohipofiza de şobolan. Eliberarea este precedată de o acumulare de cAMP cu rol probabil declanşator (Baisset şi Montastruc, 1976).

## BIBLIOGRAFIE

Angles d'Auriac, G., Meyer, P. — *Adv. in Cyclic Nucleotide Res.* **1**, (505), 1972.

Andersson, R., Lundholm, L., Mohme-Lundholm, E., Nilsson, K., — *Adv. in Cyclic Nucleotide Res.* **1**, (213—229), 1972.

Arakawa, K., Smeby, R. R., Bumpus, F. M. — *J. Amer. Chem. Soc.* **84**, (1 424—1 426), 1962.

Ariens, E. J. — *Molecular Pharmacology. Academic Press Lond.* 1964.

Barer, G. R. — *J. Physiol.* 69, (67—89), 1963.

Baudouin, M., Meyer, P., Fermandjian, S., Morgat, J. L. — *Nature (Lond)* **235**, (336—338), 1972.

Scanned with OKEN Scanner

Douglas, W. W., Kanno, T., Sampson, S. R. — *J. Physiol. (Lond)* **188**, (107—20), 1967.
Doyle, A. E., Louis, M. J., Osborn, E. C. — *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* **45**, (41—50), 1967.
Feldberg, W., Lewis, G. P. — *J. Physiol.* **171**, (98—109), 1964.
Feldberg, W., Lewis, G. P. — *J Physiol.* **178**, (239—248), 1965.
Fermandjian, S., Morgat, J. L., Fromageot, P. — *Eur. J. Biochem*, **24**, (252—258), 1971.
Fermandjian, S., Fromageot, P., Tistchenko, A. M., Leicknam, J. P., Lutz, M. : *Eur. J. Biochem.* **28**, (174—182), 1972 a.
Fermandjian, S. Greff, D., Fromageot, P. — *Chemistry and Biology of Peptides* — Ed. J. Meyenhofer, *Ann Arbor Science Publ. Inc.* (545—562), 1972 b.
Ferreira, A. T., Hampe, O. G., Paiva, A.C.M. — *Biochemistry* **8**, (3 483—91), 1969.
Fessler, D. C., Sipos, F., Denning, G. S., Pals, D. T., Masucci, F. D. — *J. Med. Chem.* **15**, (1 015—1 016), 1972.
Fishlock, D. J., Gunn, A. : *Brit. J. Pharmacol.* **39**, (34—39), 1970.
Freer, R. J., Stewart, J. M. — *J. Med. Chem.* **15**, (1—12), 1972.
Gagnon, D. J., Cousineau, D., Boucher, P. J. — *Life Sci.* **12**, (487—497), 1973.
Gagnon, D. J., Heisler, S. — *Biochim. Biophys. Acta* **338**, (394—397), 1974.
Glickson, J. D., Cunningham, W. D., Marshall, G. R. : *Chem. and Biol. of Peptides* — Ed. Meienhofer J. — *Ann. Arbor Publishers* (563—567), 1972.
Godfraind, T. — *Pharmacology of hormonal polypeptides and proteins*, N.Y *Plenum Press*, 1968.
Godfraind, T. — *Brit. J. Pharmacol.* **40** (652—543 P), 1970.
Goodfriend, T. L., Fyhrquist, F., Gutmann, F., Knych, E., Hollemans H. Allmann, D., Kent, K., Cooper, T. — *Hypertension* — Genest, J., Koiw, E. Eds. *Springer Verlag Berlin*, 1972.
Goodfriend, T. — Int. Workshop Conf. on *Mechanisms of Hypertension*, UCLA, 1973.
Gutman, Y., Shamir, Y., Glushevitzky, D., Hochman, S. — *Biochim. Biophys. Acta.* **273** (401—415), 1972.
Guignard, J. P., Freedman, S. M. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **137** (147—150), 1971.
Hageman, W. E., Hofmann, K., Ertel, E. J., Buckley, J. P. — *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **168** (295—302), 1969.
Hinke, J. A. M., Wilson, L. M. — Burnham s.c. — *Amer. J. Physiol.* **206**
Hinke, J. A. M., Wilson, L. M. — *Amer. J. Physiol.* **203** (1 161—1 166), 1964 a.
Hinke, J. A. M., Wilson, L. M. — Burnham s.c — *Amer. J. Physiol.* **206** (211—217), 1964 b.
Hoffmann, K., Andreatta, R., Buckley, J. P., Hageman, W. E., Shapiro, A. P. : *J. Amer. Chem Soc.* **90** (1 654—1 655), 1968.

Scanned with OKEN Scanner

# SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ și HOMEOSTAZIA CIRCULATORIE

## I. ACȚIUNEA ANGIOTENSINEI ASUPRA MUȘCHIULUI CARDIAC

Primele cercetări privind efectele cardiace ale angiotensinei au fost realizate de Hill și Andrus (1940) care au semnalat reducerea fluxului coronar și scăderea amplitudinei de contracție pe cord izolat și perfuzat de pisică. Ulterior, atît pe cîini anesteziați (Middleton și Wiggers, 1944) cît și prin balistocardiografie la subiecți normotensivi (Bradley și Parker, 1941 ; Wilkins și Duncan 1941 ; Taylor și Page, 1943) s-a evidențiat scăderea debitului cardiac prin bradicardie reflexă.

În general, aplicarea de angiotensină determină modificări ale contractilității, frecvenței și debitului cardiac.

### 1. MODIFICĂRI DE CONTRACTILITATE

Cercetările privind efectele angiotensinei asupra contractilității cardiace nu au dus întotdeauna la concluzii certe. Rezultatele sînt adesea diferite în cazul cercetărilor in vitro față de cele *in situ*.

În vitro, angiotensina exercită un efect inotrop pozitiv, relativ redus față de cel al norepinefrinei. Această acțiune a fost evidențiată pe atriul și mușchiul papilar izolat din cordul de cobai (Heeg și Meng 1965), precum și pe mușchiul papilar izolat din inima de pisică (Kuschinsky și Lüllman 1959 ; Downing și Sonnenblick 1963 ; Beaulnes 1963 ; Fowler și Holmes, 1964 ; Lefer, 1967). Efectul aplicării peptidului se realizează exclusiv prin creșterea ratei de dezvoltare a tensiunii (Koch-Weser, 1964). Pe acest tip de preparat, acțiunea angiotensinei II nu este semnificativ alterată de reserpină și agenți beta-adrenoblocanți (Koch-Weser, 1965). Scăderea sensibilității preparatului la angiotensină prin creșterea concentrației de $Ca^{++}$ în mediu, a determinat pe autorul citat să considere acțiunea peptidului ca realizîndu-se prin facilitarea pătrunderii ionului în fibra miocardică. Aceste rezultate sînt însă total diferite de cele ce indicau

absenţa modificării efectului inotrop în condiţiile scăderii $Ca^{++}$ şi creşterea acestui efect în situaţia contrară (Lefer, 1967 ; Beaulnes şi col. 1965). Răspunsul inotrop este şi sodiu-dependent. Creşterea concentraţiei de $Na^{+}$ de la 130 la 160 mM măreşte efectul inotrop pozitiv, în timp ce scăderea cu 30 mM îl diminuează. Spre deosebire de observaţiile de mai sus, există şi cercetări care indică blocarea răspunsului inotrop prin blocanţi beta-adrenergici (Beaulnes, 1965). În acest mod, efectul inotrop pozitiv ar putea fi atribuit eliberării de catecolamine.

În cazul preparatelor de cord perfuzat, rezultatele sînt şi mai contradictorii. Pe astfel de preparate, angiotensina II produce la iepure efecte inotrope pozitive (Meier şi col. 1958, Starke şi col. 1969) sau negative (Bianchi şi col. 1960). Pe cord izolat de cobai s-au observat de asemenea creşteri (Bianchi şi col. 1960) dar şi scăderi ale contractilităţii (Heeg şi Meng, 1965). Aceste diferenţe nu sînt legate doar de specie, ci şi de doza de peptid utilizată. Dozele mari măresc iniţial forţa de contracţie şi apoi o deprimă.

Efectul inotrop pozitiv este mult mai constant pe preparatele cord-pulmon de cîine (Areskög, 1962). Fowler şi Holmes (1964) observă o scădere iniţială de 10—20 sec. a debitului şi forţei cardiace pe care o atribuie constricţiei coronariene. Nefiind influenţat de rezerpină, efectul inotrop pozitiv al angiotensinei ar fi independent de stocurile de catecolamine miocardice. Ulterior, Farr şi Grupp (1967) observă abolirea efectului în condiţiile beta-adrenoblocadei, descentralizării chirurgicale acute şi chiar a tratării cu reserpină. Efectul blocant al pronetalolului (Berry şi col. 1964, Kako şi col. 1964 ; Ross, 1967) confirmă aceste date. Efectul angiotensinei ar putea fi realizat indirect, prin intermediul nervilor simpatici. La animalul intact, distrugerea ganglionului cervical inferior sau secţiunea fibrelor postganglionare abolește acţiunea cardiacă a peptidului (Farr şi Grupp, 1967).

Acţiunile inotrope ale angiotensinei sînt dificil de studiat pe animalul intact datorită interferărilor realizate prin alte modificări cardiovasculare. Numeroase studii pe om au arătat că angiotensina creşte presiunea în atriul stîng şi presiunea ventriculară la sfîrşitul diastolei (Yu şi col. 1961, Ross şi Braunwald, 1964, Krovetz şi col. 1968). Este posibil (Krasney, 1968) ca acest efect să fie doar consecinţa unei creşteri a presiunii arteriale sistemice care ar induce reflex scăderea frecvenţei cardiace, creşterea timpului de umplere ventriculară, a volumului rezidual şi a presiunii diastolice finale. Aceste fenomene ar putea genera prin mecanismul Frank-Starling creşterea volumului-bătaie chiar dacă angiotensina ar fi lipsită de efecte miocardice directe. Controlînd independent presiunea siste-

mică, debitul și frecvența cardiacă pe preparate de pisică, Downing și Sonnenblick (1963) observă că, în condițiile menținerii constante a lucrului mecanic ventricular, infuzia de angiotensină — reduce tranzitoriu fluxul coronarian. Date similare s-au obținut și pe cîini anesteziați (Krasney, 1968 ; Drimal și col. 1969 ; Krank și col. 1970). Și în aceste cercetări creșterea debitului bătaie se atribuie unui efect Starling secundar creșterii presiunii sistemice.

## 2. MODIFICĂRI DE FRECVENȚĂ CARDIACĂ

Efectul cronotrop pozitiv al administrării de angiotensină este de obicei mascat de bradicardia reflexă determinată de răspunsul presor din circulația sistemică. Datorită acestui fapt, majoritatea cercetărilor au evidențiat la om, apariția unei bradicardii (Segel și col. 1960; Bianchi și col. 1960; Page și Olmsted, 1961; Finnerty, 1962, De Bono și col. 1963; Olmsted și Page, 1965; Page și McCubbin, 1965; Scroop și col. 1965; Nolan și col. 1967 ; Brod și col. 1969). Administrarea de atropină și anestezia blochează acest răspuns (Segel și col. 1960, Finnerty, 1962 ; Nolan și col. 1967). Cercetările pe preparate cord-pulmon și cord izolat au dat rezultate variabile, mergînd de la absența oricărui răspuns (Fowler și Holmes, 1964; Heeg și Meng, 1965) pînă la apariția unei bradicardii (Areskög, 1962 ; Westphal și Peach, 1965 ; Farr și Grupp, 1967) sau chiar a unei tahicardii (Bianchi și col. 1960).

Cronotropismul pozitiv al angiotensinei II a fost demonstrat pentru prima oară pe animale anesteziate, cu un dispozitiv mecanic de compensare al efectului presor sistemic (Nishith și col. 1962). Același efect apare și pe animale cu denervare de sinus carotidian. Faptul că pe cord izolat nu apar decît efecte minime (Peach și col 1969 ; Beaulnes 1963), a determinat autorii să ia în considerare posibilitatea ca efectul tahicardizant in vivo să se realizeze prin intermediul formațiilor nervoase adrenergice. Această ipoteză este astăzi confirmată prin cercetările ce au evidențiat abolirea cronotropismului în condițiile rezerpinizării (Gross și col. 1965 ; Farr și Grupp, 1967), a administrării de beta-adrenoblocanți (Berry și col. 1964, Krasney și col. 1965, James 1965, Farr și Grupp 1967, Hughes 1968; Krasney și col. 1965). Posibilitatea realizării efectului prin descărcarea medulosuprarenalei a fost exclusă în experimente pe animale cu suprarenalectomie bilaterală (Krasney și col. 1966; Farr și Grupp, 1967; Peach și Ford, 1968). În acest mod s-a stabilit sediul indubitabil periferic al acțiunii cronotrope. Absența unei cardioaccelerații semnificative în cursul infuziei de angiotensină în coronara dreaptă

Scanned with OKEN Scanner

a determinat pe James (1965) să considere efectul cronotrop ca fiind datorat eliberării de catecolamine de natură extracardiacă.

Rezultatele opuse obţinute de Krasney şi col. (1968) şi confirmate de Thompson şi Edmonds (1971) par să indice totuşi că angiotensina ar elibera catecolaminele din terminaţiile simpatice miocardice. Aiken şi Reit (1968) la pisică, plasează sediul acţiunii la nivelul ganglionului stelat, în timp ce Farr şi Grupp (1971), la cîine anesteziat, obţin dovezi în favoarea ganglionului cervical inferior. Este interesant faptul că, în doze foarte mari (10 µg/kg/min. i.v.), angiotensina poate preveni la cîine fibrilaţia ventriculară prin cloroform sau adrenalină (Beaulnes şi col. 1964) iar la cobai unele efecte cardiotoxice ale strofantinei (Türker 1965).

## 3. DEBITUL CARDIAC

Cu toate că angiotensina exercită în anumite situaţii experimentale efecte crono- şi inotrope pozitive, ea nu determină decît rareori creşterea debitului cardiac. Rezultatele obţinute sînt diferite în funcţie de specie şi de metoda de determinare utilizată. Tehnici de diluţie, termodiluţie şi determinare cu flowmetre electromagnetice, aplicate la pisica anesteziată au evidenţiat efecte variabile (Ross 1967, Barer 1961). La şobolanul anesteziat, tehnicile de diluţie nu pun în evidenţă modificări de debit (Gomori şi col. 1962), în timp ce tehnicile de termodiluţie evidenţiază scăderi (Gross şi col. 1965). Chiar şi în cadrul aceleiaşi specii şi cu aceeaşi tehnică s-au obţinut rezultate contradictorii. Astfel, la cîini s-au descris creşteri ale debitului cardiac (Ross, 1967 ; Krasney, 1968), scăderi (Page şi Olmsted, 1961; Macleod şi Hunter, 1967; Giles şi col. 1969) sau absenţa oricăror modificări (Chimoskey şi col. 1962, Kako şi col. 1964, Frank şi col. 1970). Scăderea debitului cardiac a fost uneori corelată cu scăderea aportului venos (Earley şi Friedler, 1966). Pe maimuţă, angiotensina determină întotdeauna scăderea debitului cardiac (Forsyth şi col. 1971).

La om, cercetările iniţiale indicau lipsa de efect a angiotensinei II asupra debitului cardiac. Studiile ulterioare au evidenţiat în mod uniform scăderea debitului la adulţi (Segel şi col. 1960 ; Finnerty, 1962; Johnson şi Bruce, 1962; Chiandussi şi col. 1963; De Bono şi col. 1963, Nolan şi col. 1967, Brod şi col. 1969), la copii (Krovetz şi col. 1968) şi la pacienţi cu intervenţii chirurgicale pe cord (Mueller şi col. 1970). Creşterea debitului cardiac în efort este de asemenea semnificativ diminuată de angiotensină (Johnson şi Bruce, 1962 ; Sannerstedt şi col. 1963 ; Sannerstedt şi Varnauskas, 1968). Scăderea

debitului cardiac este pusă fie pe seama scăderii volumului bătaie fie mai ales, pe seama bradicardiei reflexe de natură vagală.

În faţa cantităţii mari de date acumulate, se poate considera că efectele stimulatoare cardiace ale angiotensinei sînt mediate exclusiv de terminaţiile nervoase adrenergice şi că, pe animalul intact sau la om, ele nu aduc o contribuţie majoră la răspunsul presor sistemic. Dealtfel, singurul răspuns proeminent al cordului la administrarea i.v. de angiotensină pare a fi bradicardia reflexă deja discutată.

## II. ACŢIUNEA ANGIOTENSINEI ASUPRA PATULUI VASCULAR

Majoritatea covîrşitoare a autorilor sînt de acord în a considera acţiunile vasculare ca reprezentînd domeniul în care sistemul renină-angiotensină prezintă un impact funcţional maxim. Alături de corticosuprarenală, muşchiul neted vascular reprezintă organul ţintă de elecţie al sistemului.

### A. ACŢIUNEA ANGIOTENSINEI ASUPRA MUŞCHIULUI NETED VASCULAR

Contracţia muşchiului neted vascular după aplicarea de angiotensină poate fi, cel puţin teoretic, fie consecinţa unei acţiuni directe fie a unei acţiuni indirecte. Acţiunea directă ar fi reprezentată de suita de evenimente ce declanşează contracţia celulei musculare netede, în timp ce acţiunea indirectă s-ar realiza prin alterarea reglării nervoase. Diferenţierea celor două tipuri de acţiune este adesea dificil de realizat.

În ceea ce priveşte modul în care se realizează acţiunea indirectă, există două ipoteze. Prima, consideră că angiotensina ar putea determina eliberarea de noradrenalină (sau alţi agenţi umorali) din terminaţiile nervoase aflate în peretele vascular. Datele obţinute de Liebau şi col. (1965) pe vase izolate de la diferite specii, inclusiv de la om, pun în evidenţă o eliberare de catecolamine la administrarea de angiotensină. Observaţii recente (Kiran şi Khairallah, 1969), subliniază însă faptul că această eliberare apare doar la concentraţii de $10^{-5}$ g/ml, de circa 1 000 de ori mai mari decît cele necesare pentru obţinerea altor efecte. În aceste condiţii se consideră că fenomenul, deşi prezent, nu joacă un rol semnificativ.

S-a încercat să se incrimineze acest mecanism în explicarea fenomenelor de tahifilaxie la angiotensină (vezi şi mai sus). Liebau şi col. (1965) consideră fenomenul ca datorîndu-se depleţiei stocu-

Scanned with OKEN Scanner

rilor de catecolamine şi încearcă să accelereze revenirea din tahifilaxie prin expunerea muşchiului la noradrenalină $10^{-6}$ g/ml, timp de 10 minute. Revenirea ar fi împiedicată după aceeaşi autori de cocaină, iar tahifilaxia ar fi accelerată prin rezerpinizarea prealabilă. Din păcate, acest tip de experimente, reproduse ulterior de Walter şi Bassenge (1969), Palaic şi Lemorvan (1971) nu au mai condus la aceleaşi rezultate. Importanţa redusă a acţiunii catecolamineliberatoare este sugerată şi de faptul că angiotensina nu influenţează vasoconstricţia la un alt agent catecolamineliberator, cum este tiramina (Pals şi col. 1968). Pe de altă parte, tahifilaxia la tiramină nu influenţează vasoconstricţia prin angiotensină (Palaic şi Lemorvan 1971). În acelaş sens pledează numeroasele observaţii privind păstrarea răspunsului la angiotensină în condiţiile blocării receptorilor alfa adrenergici cu fentolamină sau fenoxibenzamină pe organe sau vase izolate (Thind şi Peterson 1968 ; Mazurkiewicz-Kwilecki 1968 ; Walter şi Bassengue 1969 ; Ayers şi col. 1970 ; Mc Neil şi col. 1970 ; Voth şi col. 1971 ; Palaic şi Lemorvan, 1971). Trebuie menţionat însă şi faptul că în placenta umană, fenoxibenzamina reduce vasoconstricţia prin angiotensină (Ward şi Gantieri, 1969).

Pe animalul intact, blocarea alfa-receptorilor adrenergici a determinat efecte variabile. La pisica neanesteziată răspunsul presor la angiotensină nu este modificat (Day şi Owen, 1970). La şobolani pretrataţi cu pentoliniu şi anesteziaţi, fentolamina deplasează spre dreapta curba doză-răspuns la angiotensină (Chryssanthou şi col. 1971). Acest efect s-ar putea însă datora şi desensibilizării la concentraţiile crescute de noradrenalină atinse prin blocarea recaptării aminei de către terminaţiile nervoase.

Rezerpinizarea nu influenţează răspunsul vasoconstrictor la cîine (Disalvo şi Fell 1970), în timp ce la pisică şi şobolan s-a descris o reducere a efectului presor (Drimal, 1968; Day şi Owen, 1970; Chryssantou şi col. 1971). Nu trebuie însă neglijat faptul că rezerpina are şi o acţiune directă asupra metabolizării calciului în celula musculară netedă vasculară. Nici blocarea beta-receptorilor adrenergici nu afectează acţiunea angiotensinei la pisica intactă (Day şi Owen, 1970), pe vena portă de şobolan (Voth şi col. 1971) sau pe aorta de iepure (Thind şi Peterson, 1968). În cazul aortei s-a descris chiar şi un efect de potenţare prin propranolol (Mazurkiewicz-Kwilecki, 1968).

Blocajul ganglionar la şobolan intact ar mări afinitatea receptorilor la angiotensină II (Brunner şi col. 1972) dar nu pare să influenţeze răspunsul vascular al aortei de iepure (Thind şi Peterson, 1968) sau răspunsul presor la pisică neanesteziată (Day şi Owen, 1970).

Scanned with OKEN Scanner

O altă modalitate de acţiune indirectă a angiotensinei II asupra muşchiului neted ar fi cea reprezentată de inhibiţia recaptării de noradrenalină în terminaţiile nervoase adrenergice. Excesul de noradrenalină astfel creat ar putea eventual constitui un factor determinant al vasoconstricţiei (Bohr, 1974). Cercetările efectuate au adus în favoarea acestei ipoteze argumente mai convingătoare decît în cazul celei precedente. Blocarea prin angiotensină a captării de noradrenalină în butonii terminali a fost evidenţiată în cordul şi splina de şobolan (Pals şi col. 1968), în patul vascular perfuzat la pisică (Panisset şi Bourdois, 1968), în rinichi şi uter (Khairallah şi col. 1971). Potenţarea răspunsului la stimularea fibrelor simpatice în prezenţa angiotensinei a fost confirmată în ultimii ani pe circulaţia arterială a urechii de iepure (Khairallah şi col. 1971), pe spirală aortică de şobolan (Palaic şi Lemorvan, 1971), şi pe vase mezenterice de pisică (Panisset şi Bourdois, 1968). Acelaş efect apare şi în cazul venei safene (Kadowitz şi col. 1971). Pals şi col. (1968) observă potenţarea prin angiotensină a răspunsului presor la pisica demedulată şi o consideră a fi mai puţin importantă decît potenţarea prin cocaină sau desipramină.

Anticorpii la angiotensină, împiedicînd acţiunea peptidului asupra terminaţiilor nervoase, deprimă răspunsul la norepinefrină pe urechea de iepure (Khairallah şi col. 1971) sau pe circulaţia de şobolan anesteziat (Worcel şi col. 1970).

Din datele prezentate rezultă că angiotensina exercită realmente un efect indirect prin blocarea recaptării de noradrenalină în butonii terminali. Acest efect are o semnificaţie funcţională determinînd potenţarea răspunsului vascular la catecholamine. Nu este totuşi exclusă total posibilitatea ca potenţarea efectului norepinefrinei să se realizeze printr-un efect muscular direct al angiotensinei. În acest sens pledează observaţiile privind persistenţa şi chiar creşterea efectului la animale denervate cronic (Panisset şi Bourdois, 1968).

Eventuala contribuţie a inervaţiei colinergice în apariţia răspunsului muscular la angiotensină a fost exclusă prin faptul că acest răspuns nu este influenţat de blocarea receptorilor colinergici vasculari cu atropină (Voth şi col. 1971 ; Blair-West şi col. 1968 ; Thind şi Peterson 1968). Nici blocarea cu methysergid a receptorilor la serotonină sau a receptorilor histaminergici cu mepyramină nu afectează răspunsul (Blair-West şi col. 1968).

Faptul că efectul vascular preponderent al angiotensinei este şi de tip direct a fost demonstrat pe animale la care răspunsul vascular renal la angiotensină nu este modificat prin denervare (Geller şi Kendrick, 1968; Di Salvo şi Fell, 1970). Dealtfel, angiotensina este un puternic constrictor al arterei ombilicale de oaie, formaţiune lip-

Scanned with OKEN Scanner

sită de inervație (Dyer, 1970). În același sens pledează faptul că răspunsul la angiotensină este mai mare la rinichiul izolat și perfuzat decît in situ (Korner și col. 1967 ; Geller și Kendrick, 1968). Unicul efect angiotensinic pe coronare este cel vasoconstrictor, în timp ce catecolaminele determină vasodilatație (Bohr, 1968 ; Drimal, 1968 ; Walter și Bassenge, 1969). Răspunsul vasoconstrictor la angiotensină este Na+ dependent, în timp ce răspunsul la catecolamine nu este.

Rezumînd datele mai sus prezentate, se poate considera acțiunea vasoconstrictoare a angiotensinei ca fiind de tip direct, muscular. Dintre efectele indirecte, cel care ar putea avea o oarecare semnificație funcțională este blocarea recaptării de noradrenalină care ar potența efectele stimulării simpatice. Acest efect este deocamdată insuficient cuantificat.

## B. FENOMENELE DE TAHIFILAXIE ȘI AUTOPOTENȚARE

Stimularea repetată a mușchiului neted vascular cu angiotensină poate determina răspunsuri ce rămîn nemodificate, cresc sau scad treptat. Amplitudinea răspunsului depinde de concentrația peptidului, frecvența de aplicare, sediul anatomic, specia animală și compoziția mediului.

Cercetările referitoare la fenomenele de tahifilaxie și autopotențare au reprezentat o bază importantă a studiilor privind interacțiunea peptidului cu receptorii specifici (vezi și capitolul respectiv).

Tahifilaxia la angiotensină a făcut în ultimii ani obiectul unor cercetări extensive pe mușchi neted vascular izolat, de diferite origini. Fenomenul este mai accentuat la pisică decît la iepure (Khairallah și col. 1966). Gradul de tahifilaxie este diferit în diversele teritorii vasculare. La cîine, arterele renale mici nu prezintă tahifilaxie (Bohr și Uchida, 1967), în timp ce fenomenul apare evident la nivelul coronarelor și carotidelor de cîine (Walter și Bassenge, 1969), pe aorta de cobai (Godfraind, 1970; Palaic și Lemorvan, 1971), arterele uterine, mesenterice și coronare de om (Gough și Dyer, 1971 ; Shehadeh și col. 1969 ; Drimal, 1968).

Aorta de iepure, frecvent folosită ca preparat izolat, nu prezintă tahifilaxie în cazul răspunsului maximal (Altura și Altura, 1970 a). În cazul dozelor submaximale răspunsul scade, probabil datorită timpului de menținere în baia de organ izolat (Bohr și Uchida, 1967). Sistemul arterial al urechii perfuzate de iepure este de asemenea dificil de tahifilactizat (Blair-West, 1968).

În vivo, tahifilaxia este în general mai redusă decît în condițiile vaselor izolate. Ea nu apare în cazul răspunsului vasoconstrictor al antebrațului de om (Lumbers și Whalen, 1970).

Scanned with OKEN Scanner

Așa cum s-a menționat și într-un capitol anterior, cea mai satisfăcătoare explicație a tahifilaxiei la angiotensină este furnizată de teoria ocupării receptorilor specifici. În acest sens pledează eficacitatea angiotensinazei sau a schimbătorului ionic Dowex-50 în revenirea țesuturilor tahifilactizate la angiotensină (Khairallah și col. 1966 ; Bohr și Uchida, 1967 ; Walter și Bassenge, 1969). Activitatea angiotensinazică a peretelui vascular este invers proporțională cu sensibilitatea la tahifilaxie a vasului respectiv. Desprinderea $I_2$ — angiotensinei de țesuturile țintă pe care se fixează este un proces lent (Goodfriend și Lin 1970) care poate fi accelerat prin adăugarea de angiotensină nemarcată, angiotensinază sau Dowex-50. Reducerea tahifilaxiei in vivo ar putea fi consecința marilor cantități de angiotensinază circulantă.

Încercarea de a explica tahifilaxia prin depleția stocurilor de catecolamine a fost infirmată de faptul că fenomenul nu este reversibil în prezența acestor amine (Walter și Bassenge, 1969).

În apariția tahifilaxiei la angiotensină ar putea fi eventual incriminată și activarea unui mecanism cuplat de intrare a $Ca^{++}$ și ieșire a $Na,^{+}$, care să reducă astfel efectul contractil (Godfraind 1968, 1970). Mecanismul este încă imprecis delimitat și explicația majoră a tahifilaxiei rămîne ocuparea receptorilor specifici.

În cursul stimulării repetate cu angiotensină apare uneori autopotențarea — fenomen de sens opus tahifilaxiei. Expunerea țesuturilor la concentrații mari de angiotensină ($2\times10^{-6}$ M) determină potențarea răspunsurilor la doze mici, în timp ce pentru dozele mari apare tahifilaxia (Godfraind, 1968). Se citează și observații privind creșterea răspunsului maximal cu pînă la 150% (Godfraind, 1970). Fenomenul ar putea fi explicat fie de creșterea $Ca^{++}$ intracelular prin cuplajul amintit mai sus, fie prin creșterea numărului de receptori în prezența angiotensinei (Palaic și Lemorvan, 1971).

## C. RECEPTORII VASCULARI LA ANGIOTENSINĂ

Cercetările în acest sens au fost deja menționate într-un capitol anterior. Datele obținute cu angiotensină marcată au arătat că saturarea receptorilor din aorta de iepure se realizează la atingerea concentrației de $10^{-7}$M. Concentrația proteinei receptoare în peretele aortic ar fi de $8\times10^{-12}$ moli/gram (Baudouin și col. 1971) sau de $1\times10^{-12}$ moli/gram (Goodfriend și Lin, 1970), ceea ce ar reveni la aproximativ o milionime din proteinele celulei-țintă.

Problema uniformității receptorilor la angiotensină este în general controversată. Se consideră ca probabilă dar insuficient demonstrată existența a doua sau trei structuri receptoare diferite (Meyer și

Scanned with OKEN Scanner

col. 1970). Există şi date care susţin existenţa unui singur tip de receptor (Arakawa, 1962 ; Aiken şi Vane, 1970).

În fine, nu este exclusă posibilitatea ca receptorul vascular la angiotensină să fie o structură labilă. Această structură şi afinitatea sa faţă de angiotensină ar putea fi modificată prin nefrectomie, ingestia de sare sau blocajul ganglionar (Brunner şi col. 1972). În aceeaşi categorie s-ar situa şi observaţiile privind posibilitatea inducerii unor noi zone receptoare în condiţiile tahifilaxiei (Palaic şi Lemorvan 1971).

Mecanismul prin care formarea complexului angiotensină-receptor induce contracţia muşchiului neted nu este deocamdată bine clarificat. Cu titlu provizoriu ar putea fi luată în consideraţie ipoteza recent emisă (Baudouin şi col. 1972), privind declanşarea eliberării calciului activator în interiorul celulei musculare netede. Este posibil ca angiotensina să mărească influxul pasiv de $Ca^{++}$ extracelular în fibra musculară (Somlyo, 1971) sau să activeze o pompă cuplată de $Ca^{++}$—$Na^{+}$ (Godfraind, 1970). Modificarea fluxurilor de $Na^{+}$ prin membrana celulei musculare netede este un fenomen extrem de complex. Angiotensina ar activa puternic atît efluxul (Türker şi col. 1967 ; Godfraind, 1970) cît şi influxul de sodiu (Friedman şi Friedman, 1965 ; Villamil, 1970). Încă nu este clar modul în care aceste fluxuri ionice s-ar putea cupla cu deplasarea calciului extra sau intracelular în poziţia strategică necesară declanşării mecanismului contractil.

În încercarea de a clarifica mecanismul de acţiune al angiotensinei s-au acumulat numeroase date comparative privind efectele unor modificări de mediu asupra răspunsului vascular la angiotensină şi catecolamine (tabel 27). Diferenţele dintre influenţa unei modificări date asupra răspunsului vascular permit discernămîntul între elementele specifice interacţiunii agonist-receptor şi elementele comune ce ţin de însăşi natura procesului contractil.

În prezenţa lantaniului 2 mM, blocajul prin acest ion a fluxurilor transmembranare, de $Ca^{++}$ determină deprimarea în egală măsură atît a răspunsului la angiotensină cît şi a celui la catecolamine, dovedind că ambele substanţe acţionează asupra aceluiaşi depozit intracelular de $Ca^{++}$. Acest blocaj se obţine şi pentru depolarizarea determinată de ClK. La rîndul său, manganul care joacă acelaşi rol de blocant al permeabilităţii membranei la $Ca^{++}$, deprimă mai puternic răspunsul la angiotensină decît cel la noradrenalină. În schimb, produsul SKF-525 A, care de asemenea blochează permeabilitatea la calciul extracelular, deprimă mai puternic răspunsul la noradrenalină. Cadmiul, un agent hipertensiv in vivo, are acelaşi efect în concentraţii de 0,1 mM şi deprimă egal ambele răspunsuri în concentraţii de 50 micrograme/ml.

Scanned with OKEN Scanner

*Tabel 27*

**Influenţa relativă a unor modificări de mediu asupra răspunsului muşchiului neted vascular la angiotensină şi catecholamine**

| Modificare | Vas | Influenţa asupra răspunsului la : | | Autor |
|---|---|---|---|---|
| | | angiotensină | noradrenalină | |
| Cd 0,1 mM | aortă de iepure | nemodificat | deprimat | Perry şi col. 1967 |
| Cd 50 µg/ml | aortă de iepure | deprimat | deprimat | Thind şi col. 1970 |
| SKF-525 A 10 ug/ml | aortă de iepure | deprimat | deprimat | Kalsner şi col. 1970 |
| Mn 0,5 mM | aortă de iepure | deprimat | deprimat | Sulivan şi Briggs, 1968 |
| Depolarizare prin ClK | aortă de iepure | deprimat | deprimat | Altura şi Altura, 1970 b |
| $Mg^{++}$ absent | aortă de iepure | nemodificat | deprimat | Altura şi Altura, 1971 |
| $Na^{+}$ crescut cu 40 mM | artera urechii de iepure | deprimat | nemodificat | Blair-West şi col. 1968 |
| Iproveratril | venă portă de şobolan | deprimat | deprimat | Voth şi col. 1971 |
| Alfa metildopa | tren posterior de cîine | crescut | nemodificat | Privitera şi Mohammed, 1968 |
| $La^{+++}$ 0,5 mM | aortă de iepure | deprimat | deprimat | von Breemen şi col. (1972) |

Scanned with OKEN Scanner

În timp ce scoaterea $Mg^{++}$ din mediu potenţează efectele angiotensinei şi deprimă efectele norepinefrinei, îndepărtarea glucozei deprimă mai ales răspunsul la norepinefrină. Diferenţele menţionate pledează în favoarea faptului că angiotensina şi norepinefrina ar acţiona asupra unor stocuri diferite de calciu intracelular. Regimul sărac în sodiu scade reactivitatea receptorilor vasculari la angiotensina II, dar creşte sensibilitatea celulelor secretoare de renină din aparatul juxtaglomerular (Williams şi colab, 1976).

## D. SENSIBILITATEA DIFERENŢIATĂ LA ANGIOTENSINĂ A MUŞCHIULUI NETED VASCULAR

Deşi are reputaţia de a fi cel mai puternic vasoconstrictor fiziologic, angiotensina nu determină aceleaşi efecte pe muşchiul neted vascular din diferite regiuni ale corpului. Amplitudinea contracţiei sale este în general mai redusă decît cea obţinută prin activarea receptorilor adrenergici. Tabelul alăturat (tab. 28) ilustrează heterogenitatea răspunsului la angiotensină a muşchiului vascular de diferite origini.

Este posibil ca aceste diferenţe teritoriale ale răspunsului la angiotensină să reflecte diferenţele de densitate ale repartiţiei receptorilor specifici. Densitatea pare a fi deosebit de redusă în patul vascular renal.

Diferenţele nu apar doar în cazul unor paturi vasculare diferite, ci chiar în cadrul aceluiaşi pat vascular de la un segment la altul. Astfel, în cazul vaselor din muşchii scheletici, angiotensina este un vasoconstrictor mai eficace a sfincterului precapilar decît noradrenalina (Järhult, 1971).

După Bohr şi Uchida (1967), arterele ar putea fi grupate în trei categorii : 1) artere cu răspuns tranzitoriu — care se contractă şi apoi se relaxează chiar cînd angiotensina persistă în mediu (arterele musculaturii scheletice, mezenterice, subcutane, coronare şi arterele de rezistenţă din creier) ; 2) arterele cu răspuns persistent care se contractă şi rămîn contractate în prezenţa angiotensinei (aortă de cîine şi iepure) ; 3) artere insensibile la angiotensină (arterele de rezistenţă renale).

Acelaşi efect vasoconstrictor, mai puternic decît al norepinefrinei, apare şi în cazul venulelor postcapilare de rezistenţă. Venele mai mari, capacitive, sînt în schimb mai sensibile la noradrenalină.

Diferenţele de sensibilitate la angiotensină apar şi între diferite teritorii venoase (Hedwall şi col. 1970, Kadowitz şi col. 1974). De

Scanned with OKEN Scanner

*Tabel 28*

**Răspunsul la angiotensină exprimat în procente din răspunsul maxim la adrenalină sau noradrenalină**

| Vas | % din răspunsul maxim | citat după |
|---|---|---|
| Arteră renală mică de cîine | 0 | Bohr și Uchida (1967) |
| Arteră renală mare de cîine | 6 | Somlyo și Somlyo (1971) |
| Arteră pulmonară de iepure | 21 | Somlyo și Somlyo (1971) |
| Arteră uterină de om | 45 | Gough și Dyer (1971) |
| Aortă de iepure | 55—65 | Altura și Altura (1971) |
| Arteră ombilicală de oaie | 328 | Dyer (1970) |

exemplu, vena pulmonară la cîine nu răspunde la angiotensină (Hyman, 1969), în timp ce vena renală se relaxează sub acțiunea peptidului (Bohr, 1974).

Fragmentele izolate din venele hepatice, portă, mezenterice și pulmonare lobare se contractă chiar la concentrația de 5 ng/ml în timp ce fragmente izolate din venele cave, safene, axilare sau femurale nu răspund nici la concentrația de 500 µg/ml. (Somlyo și Somlyo, 1966). Alte cercetări (Khairallah și col. 1966), au evidențiat sensibilitatea venelor cave inferioare de pisică și iepure la concentrații foarte reduse de peptid. În astfel de preparate, tahifilaxia se dezvoltă foarte rapid iar în unele cazuri, singurul efect decelabil este facilitarea contracției induse prin stimulare electrică (Mac Lead și Hunter, 1967).

Aceste date vor fi reluate și discutate mai în detaliu într-un capitol ulterior.

## E. ACȚIUNEA ANGIOTENSINEI II ASUPRA CIRCULAȚIEI SISTEMICE

Comparîndu-se pe baza greutății totale, angiotensina II este de 6—8 ori mai activă decît noradrenalina la subiecți sănătoși. Pe baza greutății moleculare peptidul devine de 40—50 ori mai activ (De Bono și col. 1963).

Indiferent de specie, injectarea intravenoasă unică de angiotensină produce la indivizi sănătoși același efect (Page și col. 1957; Gross și col. 1961). După o latență de 20—30 sec. presiunea arterială crește brusc, atingînd maximum în 1—2 minute și revenind la normal după 3—5 min. Dozele mici dau răspunsuri reproductibile, în timp ce la dozele mari poate să apară frecvent tahifilaxia (Bock și Gross, 1971).

Scanned with OKEN Scanner

Mărimea și durata răspunsului presor sînt de obicei dependente de doză. Calea de administrare a acestor doze unice condiționează efectul lor. Injectarea intravenoasă determină efecte presoare mai importante decît injectarea intraarterială. Efectul este atribuit fie angiotensinazelor din patul capilar fie fixării pe receptorii arteriali (Haas și col. 1968 ; Bianchi și col. 1960 ; Hodge și col. 1967). Injectarea subcutanată sau intra-musculară reduce de 5—100 ori efectul presor al unei doze date (Gross și Turrian, 1960 ; Bock 1966).

Aceeași scădere a răspunsului presor la o doză dată se observă și în infuzarea peptidului în artera hepatică (Methot și col. 1964 ; Chamberlain și col. 1964 ; Kokubu și col. 1967) și renală (Akinkugbe și col. 1966). Pe circulația antebrațului de om angiotensina în infuzie intra-venoasă este de 8 ori mai activă decît noradrenalina iar în infuzie intra-arterială de 2 ori mai puțin activă (Scroop și col. 1965). Creșterea rezistenței vasculare este de 26% după infuzia i.v. la cîine neanesteziat, în timp ce infuzia de ADH determină creșteri de 290% (Boettcher și col. 1975). La șobolanii cu diabet insipid, efectele presoare ale ang. II sînt mai slabe (Hutchinson și colab., 1976).

Perfuzia cu angiotensină determină creșterea presiunii arteriale pentru intervale de ore și chiar zile. Întreruperea perfuziei este urmată de scăderea la sau sub valorile inițiale (Brown și col. 1964 ; Page și Olmsted, 1961). Dacă doza este prea ridicată apare tahifilaxia și presiunea scade deși perfuzia este menținută (Page și Olmsted, 1961 ; Olmsted și Page, 1965 ; Bock și Gross, 1961 ; Brown și col. 1964). Dickinson și Lawrence (1963), McCubbin și col. (1965) confirmați ulterior de Kezdi și Namura (1968), Forsyth și col. (1971), observă faptul că infuzia de angiotensină în doze subpresoare determină în timp apariția unei hipertensiuni sistemice susținute. Efectul a fost atribuit unei stimulări a sistemului nervos simpatic și va fi reluat în detaliu mai jos.

Angiotensina II este considerată ca fiind responsabilă de menținerea presiunii arteriale și hipersecreția de aldosteron în cursul probei posturale la persoane cu depleție sodată (Sanche și col. 1975).

Cît privește efectele angiotensinei asupra circulației venoase, astăzi este bine stabilit că peptidul exercită o acțiune mult mai redusă asupra sectorului venos decît asupra celui arterial. În acest sens pledează faptul că, asupra venelor capacitive angiotensina exercită efecte mult mai reduse în comparație cu noradrenalina, în timp ce în sectorul arterial rezistiv raportul este inversat (Folkow și col. 1960, 1961). Aceste efecte, observate la pisică, au fost apoi găsite la cîine (Gross și Bock 1961, Haddy și col. 1962, Rose și col. 1962) și la om (Mc Queen și Morrison, 1961 ; Scroop și col. 1965). Relativa insensibilitate la angiotensină a venelor este pusă pe seama densității scăzute a receptorilor

Scanned with OKEN Scanner

specifici. Şi în aplicări topice in situ, angiotensina nu modifică tonusul segmentului venos studiat la om (Rose şi col. 1962) cu toate că injectarea intravenoasă măreşte presiunea venoasă. Întrucît blocajul nervos regional a prevenit acest ultim efect, el a fost atribuit unor eventuale mecanisme reflexe.

Răspunsul presor sistemic la angiotensină se însoţeşte întotdeauna de creşterea presiunii venoase centrale. Această creştere este mult mai redusă decît cea determinată de noradrenalină şi pare a fi de origine reflexă întrucît este blocată de atropină şi de anestezia cu tiopental.

Rezumînd datele prezentate, se poate spune că răspunsul presor sistemic provocat la animalul intact de angiotensină este determinat de constricţia vaselor de rezistenţă precapilare fără modificări semnificative în teritoriul venos capacitiv.

## F. EFECTE CIRCULATORII REGIONALE ALE ANGIOTENSINEI

### 1. *CIRCULAŢIA RENALĂ*

Efectele hemodinamice renale ale injectării sau infuziei intravenoase de angiotensină II sînt cunoscute încă din deceniul al 4-lea al secolului nostru. Cercetările din 1939 ale lui Corcoran şi Page semnalau scăderea marcată a fluxului sanguin renal. Scăderea filtrării glomerulare fiind mai puţin importantă, fracţia filtrată era crescută. Herrick şi col. (1941—1942) au comparat efectele injectării unice de renină cu ale administrării de angiotensină. În cazul dozelor de renină capabile să determine un efect presor de 60 mm Hg, scăderea fluxului renal apare cu o latenţă de 30 sec-1 minut, atinge un maximum la două minute şi revine la cca 50% din normal după 3—5 minute, menţinîndu-se la aceste valori cîteva minute. Angiotensina în doze biologic comparabile, determină efecte imediate ce ating un maximum după un minut şi revin la normal în 2—3 minute. Aceste date au fost confirmate ulterior de numeroşi alţi autori (Hughes-Jones şi col. 1949 ; Whitney şi col. 1954 etc.)

Efectele angiotensinei şi reninei asupra debitului urinar şi excreţiei de sodiu variază în funcţie de doză. Au fost observate atît acţiuni diuretice şi natriuretrice cît şi efecte antidiuretice şi antinatriuretrice (Navar şi Langford, 1974 ; Masson şi col. 1950, 1953 ; Merril şi col. 1938 ; Pickering şi Prinzmetal, 1940 ; Sellers şi col. 1951 ; Croxatto şi col. 1952).

La om, dozele de 1—5 ng/kg/min i.v. determină răspunsuri presoare minime. În acest caz apar efecte antinatriuretice şi antidiuretice prin scăderea fluxului sanguin renal şi scăderea mai redusă a

Scanned with OKEN Scanner

filtrării glomerulare (Barbour şi col. 1962; Aurell 1969 ; Torres şi col. 1970). Aceste efecte devin mai accentuate la doze mai mari, cu acţiune presoare evidentă (20—40 mm Hg la 20—40 ng/kg/min şi 30—50 mm Hg la 100 ng/kg/minut) (Finnerty şi col. 1961; Biron şi col. 1962; De Bono şi col. 1963; Gill şi col. 1964; Louis şi Doyle 1965; Agnoli şi col. 1970). Scăderea fluxului renal, a filtrării glomerulare, a diurezei şi natriurezei sînt direct proporţionale cu logaritmul dozei administrate (Bock şi col. 1958). Sensibilitatea vaselor renale la angiotensină este maximă la om. La cîine (Healy şi col. 1965 ; Louis şi Doyle, 1965 ; Aukland, 1968 ; Schmid, 1968 ; Mc Giff şi col. 1969), iepure (Barraclough, 1965), şobolan (Barraclough şi col. 1967 c ; Malvin şi Vander, 1967 ; Bonjour şi Malvin, 1969 b) şi maimuţă (Forsyth şi col. 1971), sensibilitatea vasculară este mai redusă. Datele concordă în ceea ce priveşte efectul de creştere substanţială a fracţiei filtrate. Modificările filtrării sînt în general mai discrete decît scăderile fluxului sanguin.

Este de presupus că efectele renale ale dozelor reduse de angiotensină se datorează în primul rînd modificărilor de flux sanguin. Efectele antidiuretice tubulare ale peptidului, incriminate de unii autori şi la aceste doze (Del Greco, 1962), vor fi reluate mai tîrziu. Nu trebuie totuşi neglijat faptul că scăderea presiunii venoase intrarenale ar putea modifica echilibrul forţelor peritubulare de reabsorbţie a apei (Earley şi Friedler, 1966 ; Di Salvo şi col. 1971).

Administrarea i. arterială de angiotensină II determină scăderi masive şi instantanee ale fluxului renal chiar pînă la 0 (Di Salvo şi Fell, 1970; Furuyama şi col. 1967). La cîine neanesteziat rezistenţa vasculară creşte cu 111% (Boetcher şi col. 1975). Totuşi, acest efect este trecător şi scăderea maximă de durată este doar de 50% din valoarea iniţială. S-a observat că dozele de 0,1 µg/min şi cele de 10 ori mai mari, produc aceeaşi scădere a fluxului sanguin renal. (Fourcade şi col. 1971 ; Furuyama şi col. 1967 ; Del Greco şi Page 1961 ; Kover şi col. 1971). Dozele mari, ce determină scăderi de peste 50% a fluxului sanguin renal, au efecte de durată mai redusă decît cele datorate dozelor mici (Healy şi col. 1965 ; Furuyama şi col. 1967).

Infuzarea de doze mari la iepuri şi şobolani (peste 250 mg/kg/min) şi cîini (peste 50 ng/kg/min) determină o serie de răspunsuri tuată asociată cu o antidiureză acută (Barer, 1963 ; Barraclough, 1965; Barraclough şi col. 1967 (c), Furuyama şi col. 1967, Healy şi col. Barraclough şi col. 1967 (c), Furuyama şi col. 1967, Healy şi col. 1965, Lamejer şi col. 1966, Klein şi col. 1971). Rinichiul se albeşte şi îşi reduce volumul (Finberg şi Peart 1970). Efectul este similar cu cel obţinut prin aplicarea topică a angiotensinei pe rinichiul de



Scanned with OKEN Scanner

broască (Wakim şi col. 1941). După 10—40 minute apare o scădere a răspunsului vascular renal (Brown şi col. 1964, Furuyama şi col. 1967) datorată tahifilaxiei ce apare în aceste circumstanţe (Khairallah şi col. 1966). Apariţia tahifilaxiei este însoţită de dezvoltarea unui efect natriuretic şi diuretic important. Timpul de apariţie al acestui efect este invers proporţional cu doza administrată (Healy şi col. 1965). Nu s-a putut pune în evidenţă nici o corelaţie semnificativă între modificarea regimului circulator renal şi efectul natriuretic observat creşteri de 8—30 ori peste nivelul de repaus) (Peters 1963 ; Bonjour şi Malvin 1969; Finberg şi Peart 1970). Este probabil că angiotensina ar reduce direct reabsorbţia tubulară a sodiului (vezi mai jos). Nu trebuie totuşi neglijat faptul că, în aceste condiţii, rata de filtrare glomerulară revine rapid către normal în timp ce fluxul sanguin renal este încă diminuat în oarecare măsură. Un alt efect de natură glomerulară ar fi proteinuria, frecvent observată după administrarea de renină (Brandt şi Gruhn 1948; Deodhar şi col. 1964; Rosenfeld şi col. 1965, Pessina şi col. 1971).

Efectele diuretice pot să apară şi în cazul dozelor antidiuretice mijlocii (100—500 ng/kg/min) la şobolani cu expansiune a spaţiului extracelular prin încărcare cu ser fiziologic. În acest caz, creşterea filtrării sodiului datorată creşterii presiunii de perfuzie a glomerulului renal pare a fi unica explicaţie (Early şi Friedler 1966 ; Schmid 1968). În majoritatea cazurilor, efectul diuretic şi natriuretic al dozelor mari de peptid îşi găseşte explicaţia în acţiunea tubulară care va fi detaliată în capitolul afectat efectului angiotensinei asupra epiteliilor renale.

Angiotensina I infuzată i-arterial, determină efecte reduse la 25%, ce nu mai apar atunci cînd conversia intrarenală este blocată (Franklin şi col. 1970; Tildesley şi col. 1971; Di Salvo şi col. 1971).

Administrarea de renină sau angiotensină pe rinichi de cîine intact nu influenţează răspunsul vasodilatator intrarenal ce apare la scăderi acute de 80—160 mm Hg ale presiunii de perfuzie. Răspunsul vascular renal la angiotensină este mai redus în condiţiile unei presiuni de perfuzie scăzute (Belleau şi Early 1967; Kill şi col. 1969 ; McNay şi Kishimoto 1969; Gagnon şi col. 1970). Aceste date permit să se presupună ca angiotensina nu ar participa la ajustările autoreglatoare ale rezistenţei renale.

Răspunsurile renale la angiotensină pe animale anesteziate cu pentotal sînt modificate. Dozele antidiuretice sînt lipsite de efect sau tind să determine diureză şi natriureză (Barraclough şi col. 1967 b ; Cannon şi col. 1966 ; Levitin şi col. 1963).

Inervaţia vegetativă pare să reprezinte un element de seamă în desfăşurarea reacţiei vasculare renale. Secţiunea filetelor depresoare

Scanned with OKEN Scanner

sinocaro'idiene şi aortice la cîine determină efecte diuretice la doze iniţial antidiuretice (Del Greco şi col. 1962). S-a considerat timp de cîţiva ani că denervarea renală aboleşte sau inversează acţiunea locală a angiotensinei. Datele actuale (Bonjour şi Malvin 1969, Di Salvo şi Fell 1970, Geller şi Kendrick 1967), au demonstrat că denervarea nu afectează răspunsul vascular renal direct la angiotensină. Modificările semnalate iniţial se datorau probabil modificărilor presiunii arteriale sistemice şi ale tonusului simpatic local. Nu este exclusă totuşi posibilitatea ca integritatea inervaţiei renale să joace un rol în răspunsurile de durată la doze foarte reduse de peptid.

Între presiunea arterială sistematică, răspunsurile presoare renale la angiotensină şi efectele asupra diurezei şi natriurezei există interrelaţii complexe. Creşterea presiunii în artera renală determină creşteri ale diurezei cu atît mai importante cu cît presiunea arterială sistemică iniţială este mai ridicată. Acest fenomen a fost descris de Selkurt (1949), Thurau şi Deetjen (1962) sub numele de „diureză presoare" şi cauzele sale nu sînt încă clarificate (Baer şi col. 1970, Navar şi col. 1971). Relaţia exponenţială dintre presiunea în artera renală şi diureză (fig. 46) nu este afectată de infuzia i-arterială a mici can-

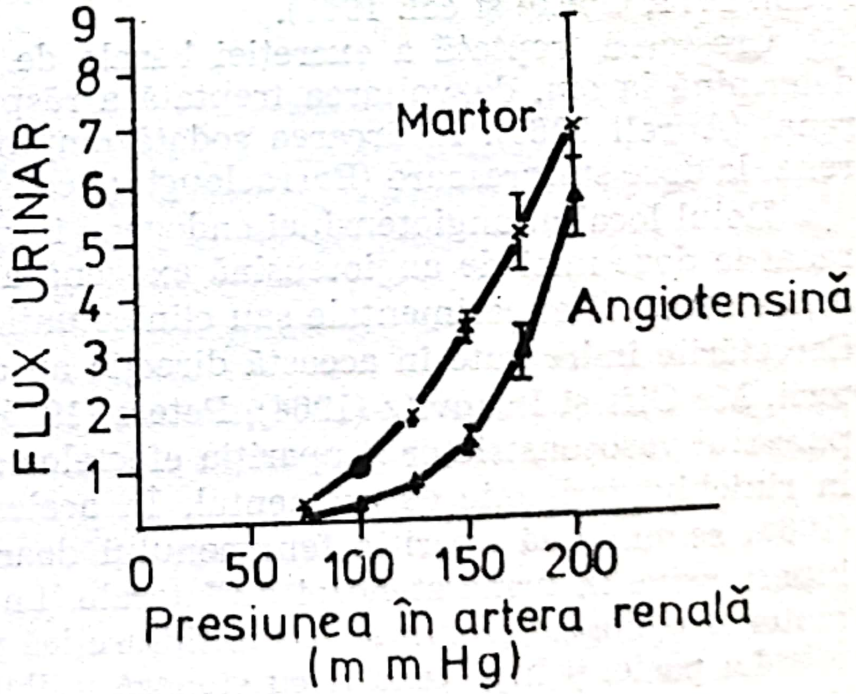



*Figura 46*

*Reprezentare normalizată a relaţiei tipice dintre presiunea în artera renală şi fluxul urinar în condiţii normale şi după administrare de angiotensină (după Fourcade şi col. 1971).*

tităţi de angiotensină (2,5 ng/kg/minut). La doze mari, curba ce exprimă această relaţie este profund alterată. Porţiunea iniţială, corespunzătoare unor presiuni reduse, este mult apropiată de orizontală în timp ce a doua jumătate, corespunzînd unor regimuri presionale înalte, este apropiată de verticală. În aceste condiţii, aceleaşi doze

de angiotensină au efect antidiuretic sau sînt lipsite de efect la presiuni sistemice joase şi au efecte diuretice la presiuni crescute, deşi răspunsul presor în ambele cazuri este acelaşi (Fourcade şi col. 1971). Aceasta ar putea explica de ce efectul antidiuretic şi antinatriuretic este constant la persoane cu presiunea arterială sistemică normală în timp ce aceleaşi doze determină la hipertensivi efecte variabile. Bineînţeles că, în cazul dozelor mari de peptid, diureza presională nu mai explică efectele ce apar şi atunci cînd presiunea de perfuzie este controlată (vezi mai sus).

Un alt factor ce afectează răspunsul vascular renal la angiotensină, pe lîngă cei enumeraţi mai sus (doză, anestezie, inervaţia autonomă, regim presional), este şi echilibrul sodat al organismului.

Depleţia sodată diminuează sensibilitatea vasculară la dozele mici de angiotensină, eliminînd practic efectul antidiuretic normal şi mărind probabilitatea apariţiei efectelor diuretice şi natriureice (Barraclough şi col. 1967 b ; Laragh 1962; Louis şi Doyle 1966). Cînd apare, diureza este în general redusă. Este posibil ca efectul tubular al angiotensinei să fie astfel demascat prin absenţa efectului vascular. Scăderea reactivităţii vasculare la angiotensină în absenţa sodiului s-ar putea datora creşterii angiotensinei endogene (Aurell 1969, Catt şi col. 1971, Gocke şi col. 1969).

Creşterea treptată a excreţiei bazale de $Na^+$ peste 100 µE/min determină la om, dezvoltarea treptată a răspunsului vasoconstrictor renal (Aurell 1969). Încărcarea sodată amplifică răspunsul vascular renal la doze subpresoare (Barraclough şi col. 1967 a).

Rolul local al angiotensinei endogene în modificarea răspunsului renal la doze mici de angiotensină exogenă a fost investigat în condiţiile stenozei experimentale sau clinice unilaterale a arterei renale. Cercetările îndreptate în această direcţie au dat rezultate contradictorii. Mc Giff şi Itskovitz (1964), Peters (1965) observă scăderea răspunsului vasoconstrictor şi apariţia efectelor diuretice şi natriuretice în rinichiul ischemic experimental. În aceleaşi condiţii, Barkowski (1965) semnalează apariţia fenomenului doar la animalele devenite hipertensive în urma stenozei unilaterale. La restul animalelor normotensive, angiotensina rămîne antidiuretică pe amîndoi rinichii.

La pacienţi hipertensivi cu stenoză unilaterală de arteră renală, Jones şi Barraclough (1967), Păuşescu şi col. (1970) observă efecte diuretice la rinichiul normal în cursul infuziei i.v. de angiotensină exogenă. În aceleaşi condiţii, Brown şi col. (1964), Itskovitz şi col. (1967) constată apariţia bilaterală a diurezei la doze antidiuretice. În niciunul din aceste studii nu s-a cercetat secreţia de renină din fiecare rinichi separat.

Scanned with OKEN Scanner

Hipertensiunea arterială esenţială severă reprezintă şi ea o condiţie de alterare a răspunsului vascular renal la angiotensina exogenă. Doze de 1—3 μg/min, care la normotensivi duc la antidiureză şi scăderea clearence-ului la PAH şi inulină, determină la hipertensivi efecte natriuretice şi diuretice, fără modificări de clearance (Peart şi Brown 1961 ; Biron şi col. 1962; Itskovitz şi col. 1967; John şi col. 1967). Acest răspuns dispare odată cu scăderea presiunii şi este mai accentuat la pacienţi cu încărcare sodată (Del Greco 1961). El poate apare uneori şi fără ca angiotensina să determine efect presor (Brown şi Peart 1962). În cazurile în care valorile presionale sînt mai reduse (30—50% din pacienţi), apare obişnuitul efect antidiuretic. (Dustan şi col. 1975 ; Vagnucci şi col. 1964 ; Villarreal şi col. 1967). Efectul natriuretic este de obicei asociat creşterii filtrării glomerulare de natură hemodinamică (Nijensohn 1957 ; Schmid 1968). În alte studii, s-a semnalat la hipertensivi posibilitatea asocierii efectului diuretic cu scăderea ratei de filtrare glomerulare (Vagnucci şi col. 1964). În aceste condiţii devine posibilă incriminarea unor acţiuni tubulare mai ales că, în această situaţie, efectul natriuretic este mult mai amplu decît cel diuretic.

Şi în ciroza ascitică, angiotensina în doze mici (3,8 μg/min) determină efecte diuretice asociate cu o scădere a sensibilităţii vasculare la peptid. Depleţia sodată la aceiaşi pacienţi determină reapariţia efectului antidiuretic şi a sensibilităţii vasculare normale (Laragh şi col. 1963 ; Louis şi Doyle 1966). Între efectul diuretic şi rata de filtrare glomerulară nu s-a putut găsi totuşi o corelaţie evidentă (Kuntzman şi col. 1967). Acţiunea natriuretică, evidentă în unele cazuri, este antagonizată de aldosteron şi spironolactonă fiind de natură tubulară şi nu hemodinamică (Ajzen şi col. 1968 ; Louis şi Doyle 1965 ; John şi col. 1967).

Sarcina cu hiperreninemie se însoţeşte de asemenea de o inversare a răspunsului renal la angiotensină (Chesley şi col. 1963 ; Mangiani şi Morandini 1967).

Efectele natriuretice pot fi explicate nu numai printr-un eventual blocaj al transportului de sodiu, ci şi prin modificări hemodinamice intrarenale. Din această categorie ar putea face parte : redistribuţia fluxului sanguin renal, vasoconstricţia selectivă în structurile medulare intrarenale, modificarea permeabilităţii capilarelor glomerulare sau peritubulare (Lever 1965 ; Wernze şi col. 1965). Numeroase studii s-au centrat pe clarificarea alterărilor hemodinamice intrarenale determinate de angiotensină. După administrarea sistemică, angiotensina determină creşteri ale rezistenţei vasculare renale, similare cu cele observate în alte regiuni vasculare (Assali şi Westersten 1961 ; Herrick şi col. 1942 ; Mandel şi Sapirstein 1962 ; Astoin

Scanned with OKEN Scanner

1965). La maimuță de exemplu, angiotensina în doze de 15—210 ng/kg/min determină creșteri substanțiale ale rezistenței vasculare, ceva mai accentuate în teritoriul renal (Forsyth și col. 1971). Arteriografic, s-a pus în evidență lărgirea pasivă a arterei renale principale datorită probabil constricției arteriolelor de rezistență (Elkin și Meng 1966). Cercetările in vitro realizate de Bohr și Uchida (1967) au dus la rezultate contradictorii. Angiotensina nu a determinat constricția vaselor renale de rezistență cu diametrul exterior de 250—500 microni care răspundeau la adrenalină și noradrenalină. În alte teritorii vasele reacționau prin constricție.

Dozele echipresoare de noradrenalină au efecte mai generalizate și nu determină scăderi atît de pronunțate ale fluxului sanguin renal (Mc Queen și Morrison 1961 ; Astoin 1965). Atît angiotensina cît și noradrenalina reduc fluxul sanguin renal în mai mare măsură decît rata de filtrare glomerulară (Laragh și col. 1963). Efectul diuretic la doze echipresoare este mai redus pentru noradrenalină decît pentru angiotensină (Finberg și Peart 1970).

Atît renina cît și angiotensina măresc fracția filtrată. Acest fapt a incitat numeroși autori să considere angiotensina ca avînd o acțiune predominentă la nivelul arteriolei eferente.

Presupunerea nu a fost confirmată de datele cercetărilor efectuate în acest sens. Creșterea fracției filtrate este doar consecința creșterii presiunii de filtrare glomerulare și nu indică existența unui efect special la nivelul arteriolei eferente (Lamport 1942). Faptul că rata de filtrare glomerulară diminuă sub acțiunea angiotensinei nu înseamnă că presiunea de filtrare scade, deoarece simultan crește și fracția filtrată, ducînd la creșterea presiunii oncotice. Menținerea ratei de filtrare ar însemna în aceste condiții, creșterea presiunii glomerulare (Kill și col. 1969).

Se consideră astăzi că angiotensina afectează atît arteriola aferentă cît și pe cea eferentă. Se pare însă că efectul este mai susținut în timp pe arteriola eferentă (Navar și Langford 1974). Este de presupus că efectele pe arteriola aferentă nu modifică reacțiile autoreglatoare ale segmentelor profunde.

Segmentul venos renal nu a fost studiat în detaliu. Se citează doar o ușoară venoconstricție (Zimmerman și col. 1964) sau absența oricărui efect (Di Salvo și col. 1971) în condițiile administrării de angiotensină.

Pe baza unor studii angiografice, Daniel și col., (1954) sugerau faptul că, în doze mari, renina ar putea determina perioade relativ mari de ischemie corticală cu vasoconstricție pe arteriolele intrarenale mici. Ulterior, Barger (1966) consideră că alterările discrete ale rezistențelor vasculare intrarenale ar putea determina modificări ale reab-

Scanned with OKEN Scanner

sorbţiei de sodiu mult mai accentuate decît cele presupuse pe baza datelor privind modificările irigaţiei şi ratei de filtrare glomerulară globale. Datele privind redistribuirea fluxului sanguin intrarenal sînt însă destul de controversate. Faptul că angiotensina nu afectează capacitatea maximă tubulară pentru PAH şi glucoză, precum şi raportul de extracţie al PAH, pledează împotriva unei redistribuiri între nefronii corticali periferici şi cei juxtamedulari (Healy şi col. 1963 ; Schroeder şi col. 1967 ; Bonjour şi Malvin 1969 b ; Aurell 1969). Pe de altă parte, studiile utilizînd tehnicile de spălare a unui gaz inert suportă ideea unei scăderi a fluxului sanguin cortical, în timp ce fluxul sanguin în nefronii profunzi, juxtamedulari, este menţinut sau crescut (Carriére şi Friborg 1969 ; Carriére şi Biron 1970). În aceste condiţii, filtratul traversează în cantităţi mai mari nefronii lungi, sodiul şi apa fiind reabsorbite mai puternic. Efectele diuretice au fost explicate printr-o redistribuire de sens contrar, în favoarea nefronilor corticali scurţi (Finberg şi Peart 1970). Dozele reduse de angiotensină ar reduce doar fluxul medular în timp ce dozele mari ar afecta întreaga circulaţie (Deutsch şi col. 1971, Dongarin 1974).

Utilizarea altor tehnici, de clearance local, de spălare a hidrogenului, de termocuplu cald sau cu microsfere din material plastic, au adus argumente împotriva redistribuirii fluxului sanguin intrarenal prin angiotensină (Aukland 1968 ; Grangsjo şi Persson 1971 ; Rector şi col. 1971).

Se pare, în concluzie, că ipoteza modificării selective a rezistenţei vasculare intrarenale prin angiotensina exogenă nu beneficiază, cel puţin deocamdată, de argumente satisfăcătoare.

Problema se pune în mod diferit în cazul angiotensinei produse endogen. Faptul că renina se află în cantităţi semnificativ mai mari la nivelul glomerulilor corticali externi ar putea determina redistribuiri de flux cu semnificaţie funcţională majoră (Brown şi col. 1966).

Datele comparative privind acţiunea angiotensinei şi a altor substanţe vasoactive asupra distribuţiei fluxului sanguin intrarenal sînt prezentate în tabelul 29 de mai jos :

## *2. CIRCULAŢIA PULMONARĂ*

La om, angiotensina determină în toate cazurile creşterea presiunii în arterele pulmonare (Nelson şi col. 1955 ; Sancetta 1960 ; Johnson şi Bruce 1962). Mecanismul acestei creşteri este controversat. Faptul că volumul central de sînge nu este modificat, precum şi absenţa unui gradient de presiune între artera pulmonară şi atriul stîng, au determinat pe Yu şi col. (1961) să considere hipertensiunea pulmonară ca fiind un fenomen pasiv, datorat creşterii presiunii diastolice ventriculare stîngi. Absenţa unei căderi de presiune în circuitul

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 29*

**Distribuţia fluxului sanguin intrarenal sub acţiunea diverselor substanţe vasoactive**

| Substanţă | Tehnică | Autor | Modificare faţă de val. iniţială | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Corticăla | Medulară |
| Angiotensină | Angiografie | Daniel şi col. 1954 | — | 0 |
| | Tmax PAH, glucoză | Aurell 1969 | — | — |
| | Termocuplu cald | Grängsjö 1971 | — | — |
| | Microsfere | Rector 1971 | — | — |
| | Desaturare $Kr^{85}$ | Carriére şi col. 1966, 1969, 1970 | | |
| | | Finberg şi Peart 1970 | — | — |
| | Desaturare $H_2$ | Aukland 1968 | — | — |
| | Desaturare $Rb^{86}$ | Deutsch şi col. 1971 | — + | — |
| Adrenalină | Tuş de India, angiografie | Trueta şi col. 1947 | — | +0 |
| | Termodiluţie | Ochwadt şi Schmier 1954 | — | — |
| | Termodiluţie | Scher 1951 | — | — |
| | Termodiluţie | Sadler şi Turttle 1963 | — | — |
| | Desaturare $Kr^{85}$ | Carriére şi col. 1969 | — | 0 |
| Noradrenalină | Termodiluţie | Scher 1951 | — | — |
| | Desaturare $Kr^{85}$ | Barger şi Herd, 1966 | — | + |
| | Desaturare $Kr^{85}$ | Carriere şi col. 1966 | — | 0 |
| | Desaturare $H_2$ | Aukland 1968 | — | — |
| | Termocuplu cald | Grangsjo 1971 | — | +— |
| $CO_2$ inhalat | Termocuplu cald | Grangsjo 1971 | — | +— |
| Bradikinină | Termocuplu cald | Grangsjo 1971 | + | + |

pulmonar a fost însă interpretată de alţi autori ca indicînd de fapt apariţia unei vasoconstricţii pulmonare active (Segel şi col. 1960). Măsurînd simultan presiunea în artera şi capilarele pulmonare, De Bono şi col. (1963) au evidenţiat creşteri simultane în ambele segmente, rezultînd probabil dintr-o acţiune directă asupra circulaţiei pulmonare.

La cîine şi pisică, angiotensina nu pare să exercite vreun efect direct asupra vaselor pulmonare. Dozele care măresc presiunea sistemică nu afectează semnificativ presiunea arterială pulmonară (Carlier

şi col. 1958; Maxwell şi col. 1969; Bianchi şi col. 1960; Barer 1961), sau determină doar creşteri puţin importante (Yu şi col. 1961; Fowler şi Holmes 1962; Giles şi col. 1969). Substituind o pompă peristaltică ventricolului stîng, Rose şi col. (1962) au putut demonstra că angiotensina nu are efecte directe asupra vaselor pulmonare. Eventualele creşteri de presiune în mica circulaţie trebuie atribuite unor factori extrapulmonari. Aceste date concordă cu observaţiile lui Chimoskey şi col. (1962) privind creşterea volumului central de sînge şi presiunii în atriul stîng. Este posibil ca vasoconstricţia sistemică să forţeze intrarea sîngelui în patul pulmonar.

Datele obţinute pe şobolan sînt mult mai variabile chiar în condiţiile utilizării aceloraşi tehnici. Utilizînd clearance-ul tisular al $Rb^{86}$, Gomori şi col. (1962) găsesc fluxul sanguin scăzut sau nemodificat în condiţiile creşterii rezistenţei vasculare. Cu aceaşi metodă, Mandel şi Sapirstein (1962) obţin rezultate de sens contrar. Kapitola şi col. (1968) folosind o tehnică similară observă că dozele mari de angiotensină determină cele mai mari creşteri de flux sanguin regional la nivelul circulaţiei pulmonare.

## 3. *CIRCULAŢIA CORONARIANĂ*

Efectele directe ale angiotensinei asupra circulaţiei coronariene sînt dificil de evidenţiat pe animalul intact. Calibrul vaselor din acest sector este puternic modificat prin compresiunea mecanică din cursul contracţiei miocardice. Rezistenţa vasculară coronariană prezintă largi variaţii în cursul ciclului cardiac fiind afectată indirect de modificările de frecvenţă cardiacă şi presiune arterială. Dealtfel şi metodele de determinare ale fluxului sanguin coronarian sînt limitate din punct de vedere al acurateţei rezultatelor obţinute pe organismul întreg (Forte şi col. 1960).

Fluxul sanguin în acest teritoriu poate fi determinat mult mai simplu pe cordul izolat şi perfuzat. În aceste condiţii, angiotensina determină sistematic scăderea fluxului coronarian pe inima de iepure (Meier şi col. 1958; Bianchi şi col. 1960; Starke şi col. 1969), cobai (Bianchi şi col. 1960 ; Heeg şi Meng 1965) şi pisică (Douglas şi col. 1964). Încercînd să menţină în limite constante travaliul cardiac, Downing şi Sonnenblick (1963) au utilizat preparate în care frecvenţa cardiacă, debitul şi presiunea arterială fiind constante, angiotensina exercită efecte bifazice. După o scădere iniţială tranzitorie, fluxul sanguin coronarian creşte semnificativ. Pe un preparat similar, Meier şi col. (1965) observă creşterea fluxului sanguin coronarian paralel cu răspunsul presor sistemic. Cînd acest răspuns este împiedicat să se dezvolte, debitul coronarian scade. Rezultatele au fost confirmate

Scanned with OKEN Scanner

ulterior de Drimal și col. (1969). Pe animale anesteziate, cu torace deschis, fluxul sanguin în coronare, determinat fie cu rotametrul Shipley-Wilson, fie cu un flowmetru electromagnetic, este întotdeauna redus de angiotensina administrată intracoronar (Bianchi și col. 1960, Barer 1961, Ross 1967). Dozele mici reduc debitul coronarian în timp ce dozele mari îl măresc.

Efectele coronariene ale angiotensinei pot varia și în funcție de specie. Prin metoda captării $Rb^{86}$ s-a demonstrat creșterea debitului coronar cînd se administrează peptidul la șobolani anesteziați (Gomori 1962 ; Kapitola și col. 1968). Cu aceeași tehnică, la cîini se observă absența oricărui efect (Love și col. 1965). Menținerea constantă a debitului coronar a fost observată la cîini și în condițiile utilizării altor tehnici de diluție a unui indicator (oxid de azot, Krypton 85, termodiluție). Faptul că debitul se menține în condițiile unui răspuns presor sistemic a fost explicat prin creșterea rezistenței vasculare coronare (Maxwell și col. 1959 ; Drimal și col. 1969 ; Frank și col. 1970).

La om, efectele coronariene ale angiotensinei au fost urmărite la pacienți în cursul intervențiilor chirurgicale cu torace deschis. Măsurînd fluxul sanguin coronar cu $I^{131}$ iodantipyrină ca indicator, Mueller și col. (1970) semnalează creșterea atît a fluxului sanguin cît și a rezistenței coronariene.

## 4. *CIRCULAȚIA SPLANHNICĂ*

Determinările fluxului sanguin splanhnic bazate pe principiul lui Fick au demonstrat la om scăderea fluxului sanguin și creșterea rezistenței vasculare. Nu s-a putut însă stabili dacă sediul preferențial al creșterii rezistenței vasculare este circulația mezenterică sau cea hepatică (De Bono și col. 1963). Administrarea de angiotensină reduce fluxul sanguin atît la normali cît și la cirotici (Nolan și col. 1967).

La maimuțele rhesus neanesteziate, angiotensina reduce mai ales fluxul sanguin hepatic și mezenteric determinat cu ajutorul tehnicii microsferelor marcate (Forsyth și col. 1971).

Barer (1961) semnalează scăderea marcată a fluxului sanguin în venele mezenterice de pisică. Scholtholt și Shiraishi (1968) observă la cîine scăderea fluxului sanguin în artera hepatică, asociată cu creșterea presiunii în venele hepatice. Pe circulație mezenterică izolată, angiotensina este cel mai puternic vasoconstrictor (Haddy și col. 1962). Mc Cubbin și col. (1962) au arătat că efectul se localizează la nivelul arterelor mici și este redus la nivelul venelor mezenterice. Teritoriul mezenteric superior la cîine este mai sensibil la acțiunea peptidului (Krasney 1968). Pe preparate de ficat bovin izolat și per-

Scanned with OKEN Scanner

fuzat in vitro, angiotensina mărește tranzitoriu atît presiunea arterială cît și pe cea venoasă (Kelly și Nyhus, 1966).

Există și date contradictorii cu privire la aceste efecte pe șobolani anesteziați. În unele cercetări fluxul sanguin intestinal a scăzut (Gomori și col. 1962 ; Kapitola și col. 1968) sau nu a fost modificat (Mandel și Sapirstein 1962). Fluxul sanguin hepatic fie că a fost găsit crescut (Gomori și col. 1962) fie că nu s-a modificat (Kapitola și col. 1968).

La nivelul splinei, angiotensina mărește ușor fluxul sanguin la șobolani (Mandel și Sapirstein 1962) dar îl reduce la pisică (Greenway și Stark 1970).

## 5. *CIRCULAȚIA CEREBRALĂ*

Datele cu privire la efectele angiotensinei asupra teritoriului cerebrovascular se pot grupa în două categorii.

O parte, tind să demonstreze faptul că angiotensina reduce fluxul sanguin cerebral, în timp ce altele aduc argumente în favoarea unei creșteri a irigației. Studiile în care aplicarea angiotensinei determină reducerea debitului cerebral reprezintă majoritatea. Astfel, deși angiotensina crește fluxul sanguin în carotida internă de cîine ca urmare a efectului presor sistemic, debitul arterei bazilare în teritoriul aferent nu se modifică (Fukiyama 1967). La iepuri neanesteziați, angiotensina crește rezistența în teritoriul carotidei interne în timp ce noradrenalina acționează selectiv asupra teritoriului carotidei externe. Eliminînd efectul presor sistemic cu un stabilizator mecanic, s-au putut evidenția direct creșterea rezistenței și scăderea fluxului sanguin în carotida internă de cîine (Krasney, 1968). La om, în cursul infuziei de angiotensină fluxul sanguin în carotida internă nu se modifică dar rezistența vasculară calculată crește (Greenfield și Tindall 1968). Datele au fost reproduse și pe maimuță (Forsyth și col. 1971).

Există și unele cercetări mai vechi, care evidențiază din contra, creșteri ale fluxului sanguin cerebral. La pisica neanesteziată, deși angiotensina determină constricția vizibilă a arteriolelor piale, fluxul sanguin carotidian este tranzitoriu crescut (Meyer și col. 1960; Barer 1961). Este posibil ca această creștere să fie consecința reacției presoare generale.

O observație interesantă, dar încă neconfirmată, este cea efectuată de Mandel și Sapirstein (1962) după care angiotensina în doze subpresoare mărește fluxul sanguin cerebral la șobolani anesteziați.

Scanned with OKEN Scanner

### 6. *CIRCULAȚIA UTERINĂ*

Pe uterul negravid de cîine sau oaie angiotensina determină creșterea fluxului sanguin și scăderea rezistenței vasculare (cit. Peart 1965 ; Page și McCubbin 1968). Creșterea fluxului sanguin în uterul gravid a fost atribuită reacției presoare generale și mai puțin vasodilatației periferice (Assali și Westersten, 1961). La iepuroaice și oi gravide, studii mai recente au evidențiat scăderea fluxului sanguin și creșterea rezistenței periferice (Berger și Boucek 1964 ; Greiss și Van Wilkes 1964).

### 7. *CIRCULAȚIA MUSCULATURII SCHELETICE*

Încercările de a determina specific fluxul sanguin și rezistența vasculară într-un teritoriu muscular dat, s-au lovit de dificultatea de a discerne efectele circulatorii cutanate și osoase de cele musculare ale angiotensinei aplicate la nivelul unei extremități. Determinările realizate cu ajutorul tehnicii de diluție a unui indicator nu au evidențiat afectarea fluxului sanguin muscular la șobolan (Kapitola și col. 1968) sau maimuțe (Forsyth și col. 1971). Pe om, fluxul sanguin muscular a fost calculat ca reprezentînd diferența dintre fluxul total al antebrațului și fluxul sanguin cutanat (Brod și col. 1969). În aceste condiții, aplicarea sistemică de angiotensină determină scăderea rezistenței vasculare și creșterea irigației mușchilor. Faptul că această modificare coincide cu o marcată vasoconstricție renală determină probabil o redistribuire a debitului cardiac în favoarea teritoriului muscular.

### 8. *CIRCULAȚIA CUTANATĂ*

Cercetările inițiale privind acțiunea angiotensinei asupra teritoriului vascular cutanat evidențiau creșterea ușoară a fluxului sanguin la șobolanii anesteziați (Gomori și col. 1962). Acest efect este probabil secundar reacției presoare generale determinată de peptid. Majoritatea cercetărilor în această direcție evidențiază, dimpotrivă, apariția la om a unei vasoconstricții manifestate prin scăderea temperaturii și a fluxului sanguin cutanat. (Bock și col. 1958 ; Peart 1959 ; Imhoff și col. 1959 ; Brod și col. 1969). Datele au fost confirmate pe maimuțe neanesteziate (Forsyth și col. 1971).

## III. ACȚIUNI NERVOASE CENTRALE ȘI PERIFERICE CU RĂSUNET CIRCULATOR

Răspunsul cardio-circulator la eliberarea sau administrarea de angiotensină cuprinde o importantă componentă neurogenă. Efec-

Scanned with OKEN Scanner

tele locale, directe, ale peptidului asupra receptorilor tisulari sînt frecvent asociate unor acţiuni la nivelul structurilor nervoase centrale şi periferice. Din interferarea celor două tipuri de acţiuni rezultă în numeroase cazuri reacţia cardio-circulatorie complexă declanşată de această substanţă vasoactivă. Cunoaşterea componentei neurogene prezintă o importanţă deosebită mai ales în situaţia implicării sistemului în geneza hipertensiunii arteriale.

## A. EFECTE CARDIOVASCULARE ALE ANGIOTENSINEI II DECLANŞATE PRIN MECANISM CENTRAL

Încă de la începutul cercetării sistemului renină-angiotensină s-a emis ipoteza că renina ar putea acţiona nu numai local ci şi prin intermediul sistemului nervos autonom. La această concluzie au ajuns Scarff şi Martin (1941) după ce observaseră că efectul presor al reninei este mult diminuat în cursul anesteziei generale la animal. Cercetările ulterioare, în care efectul presor al injectării de angiotensină în carotida internă nu era mai mare decît cel observat după injectarea intravenoasă, păreau să excludă această ipoteză (cit. Page şi Bumpus 1961).

Abia cercetările efectuate din 1961 pe cap de cîine izolat şi perfuzat de un animal donator, au început să aducă dovezi în favoarea unor acţiuni cardiovasculare de origină centrală.

Injectarea de angiotensină în cantităţi mari (1—2 micrograme/kg) în circulaţia cerebrală a capului izolat a determinat dezvoltarea unui răspuns presor în trunchiul animalului primitor. Deoarece acest răspuns a putut fi abolit cu un agent alfa-simpatolitic (piperoxan), s-a ajuns la concluzia că angiotensina ar stimula porţiunea centrală a sistemului nervos simpatic (Bickerton şi Buckley 1961). Acest efect a fost obţinut în cercetări independente şi de Benetato şi col. (1964) pe circulaţia încrucişată şi perfuzia extracorporală a capului izolat de cîine. Administrarea intracarotidiană de angiotensină (1—4 micrograme/kg) a determinat răspunsuri presoare ce puteau fi abolite sau chiar inversate prin pretratare cu rezerpină. Efectul presor putea fi restabilit prin infuzie centrală de noradrenalină şi nu era afectat de clorpromazină. Reacţia putea fi prin urmare considerată ca rezultînd din stimularea structurilor nervoase adrenergice cu localizare bulbară.

Utilizînd perfuzia extracorporală a sistemului nervos central la pisică anesteziată cu cloraloză, Barret şi col. (1971) observă creşteri semnificative ale presiunii arteriale sistemice în condiţiile administrării de angiotensină (0,5 micrograme/ml) combinată cu deaferentare prin secţiunea nervilor cranieni IX—XII.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetări aprofundate în această direcţie (Buckley şi col. 1963; Halliday şi Buckley 1962) au arătat că efectul central al angiotensinei nu se corelează în timp cu răspunsul la hipoxie şi nu este produs de administrarea centrală a altor substanţe vasopresoare. Activitatea angiotensinei nu este alterată de denervarea sinusului carotidian.

La animalele anesteziate cu barbiturice, răspunsul presor la angiotensină în administrări centrale, este mult redus sau chiar abolit. Aceasta explică imposibilitatea de a demonstra efectul circulator central, semnalată într-o serie de cercetări (Bingel şi Claus 1910; Dock şi col. 1942; Pickering şi Prinzmetal 1938; Page şi Helmer 1940; Dickinson şi Mc Cubbin 1965).

Studiile efectuate pe animale neanesteziate au confirmat datele obţinute de Page şi Bumpus (1961), Benetato şi col. (1964), pe cap izolat.

Infuzia de angiotensină în doze mici în artera vertebrală la iepure neanesteziat determină creşteri ale presiunii arteriale de 10—15 ori mai mari decît în cazul administrării intravenoase (Dickinson şi Lawrence 1963; Dickinson 1965; Dickinson şi Yu 1967 a, b; Yu şi Dickinson 1965, 1971). Pe baza faptului că efectul presor este progresiv şi se însoţeşte uneori de convulsii, Dickinson a emis ipoteza reglării de durată a presiunii arteriale în funcţie de gradul de constricţie al arterelor cerebrale. Şi în acest caz, răspunsurile par a fi de natură adrenergică putînd fi blocate cu ajutorul agenţilor adrenoblocanţi.

Abia recent s-au putut evidenţia efectele presoare centrale ale angiotensinei administrate în artera vertebrală la ogari (Scroop şi Lowe 1968) şi la cîini de rasă nedifinită (Ferrario şi col. 1970) anesteziaţi cu morfină şi cloraloză. Răspunsul presor este sistematic mai mare decît în administrări intravenoase, pragul şi latenţa sînt extrem de scăzute (Lowe şi Scroop 1969). Rapiditatea apariţiei răspunsului presor exclude posibilitatea unui efect hipoxic ce apare abia după două minute. Este interesant de notat faptul că există diferenţe între răspunsul presor la cîini de rasă nedefinită în comparaţie cu cel obţinut la ogari. În primul caz creşterea presiunii se datorează unei creşteri de natură simpatică a rezistenţei periferice cu modificări minime ale activităţii cardiace (Ferrario şi col. 1972). În cazul ogarilor selecţionaţi pentru rezistenţă la efort, hipertensiunea apare prin creşterea ritmului şi forţei de contracţie cardiace şi este în bună parte abolită prin vagotomie. Reacţia restantă după vagotomie este total eliminată prin blocaj adrenergic (Lowe şi Scroop 1969). Avînd în vedere faptul că şi cordul uman este dominat de vag, aceste date ar putea avea importanţă la om. Injectarea de angiotensină (1—2,5

Scanned with OKEN Scanner

micrograme) în artera vertebrală la om determină răspunsuri presoare mai mare decît în cazul injectării intraaortice. În prima situaţie se obţine tahicardie iar în a doua bradicardie (Ueda şi col. 1969). Datele obţinute pe om (Finkielman şi col. 1972) lasă să se presupună că efectele cerebrale ale angiotensinei ar putea fi implicate în geneza hipertensiunii esenţiale (vezi mai jos).

Tabelul alăturat (tab. 30) încearcă să reunească datele obţinute pînă în prezent cu privire la efectele infuzării de angiotensină în circulaţia craniană.

Efectele hipertensoare centrale ale angiotensinei au fost observate şi în cazul administrărilor în ventriculii cerebrali. Studiile sînt unanime în a considera injectările în spaţiul subarahnoidian ca fiind lipsite de efect chiar în cazul unor doze foarte mari (peste 10 micrograme) (Bianchi şi col. 1960; Severs şi col. 1967; Rosendorff şi col. 1970). În cazul administrărilor intraventriculare, faptul că polipeptidul poate atinge zonele active sensibile permite apariţia unui răspuns presor în majoritatea cazurilor. Acest răspuns a fost observat la diferite specii (cîine, pisică, iepure, şobolan şi capră) şi este de natură centrală fiind abolit prin transecţiune medulară la pisică şi cîine. Creşterile presionale sînt mai mari decît cele obţinute prin injectarea aceloraşi doze i.v.. Blocajul ganglionar şi hipofizectomia abolesc aceste efecte. Doza prag pare a fi de 1 ng pe şobolani neanesteziaţi şi de 10 ng în perfuzia vetriculo-cisternală la pisica anesteziată. Tabelul alăturat (tab. 30) reprezintă o încercare de a sistematiza datele din literatura problemei.

Cercetările din ultimul deceniu au încercat să rezolve şi problema zonei la nivelul căreia acţionează angiotensina în vederea declanşării efectelor cardiocirculatorii de tip central. Mezencefalul, aria postrema din bulb şi hipotalamusul sînt considerate astăzi ca sedii posibile ale acţiunii presoare centrale exercitată de peptid.

În favoarea rolului jucat de mezencefal, pledează dispariţia răspunsului presor periferic după transecţiunea spinală cervicală, după secţiune pontobulbară şi electroliza mezencefalului anterior (Severs şi col. 1966, 1967). Injectarea intrahipotalamică şi aplicarea peptidului pe cortexul parieto-occipital nu modifică presiunea arterială (Severs şi Daniels-Severs, 1973). Canularea apeductului Sylvius sau aplicarea angiotensinei la ieşirea din apeduct nu dau efecte presoare. Deuben şi Buckley (1970) au demonstrat, prin perfuzie ventriculo-cisternală la pisică, faptul că efectul presor se obţine prin injectarea în apeduct într-un punct situat cu 6 mm înaintea planului 0 al lui Horsley-Clarke. Injectările într-un punct situat cu 2 mm posterior au un efect semnificativ redus. Aceste date sugerau localizarea zonei active în subnucleul medialis a cărui lezare determină

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 30

**Cercetări privind efectele angiotensinei injectate în circulația cerebrală**

| Autor | Specie | Cale de adm. | Doză — durată | Răspuns presor maxim (mm Hg) | Observații |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Suga și col. (1971) | Pisică | art. vert. i.v. | 25—300 ng/kg unică | | Răspunsul presor reduce descărcările în n. splanhnici și le accelerează în n. vagi; act. electrică hipotalamică și bulbară nemodificată; nu este potențat răspunsul presor la stimularea electrică a zonelor presoare |
| Deuben (1969) | | art. vert. | 1—10 ng/kg/min | 22 | Angiotensina stimulează ariile presoare |
| Buckley (1972) | | i.v. | 10 min idem | 3 | |
| Ueda și col. (1972) | | art. vert. | 2 μg unică | 25 | Activitatea electrică a unităților integrate din aria postrema crește semnificativ |
| Gyang și col. (1973) | | art. vert. i.v. | 0,5—10 ng/kg minut | 31 | Răspunsul presor central potențat de prostaglandina $E_1$ |
| | | | 5 minute | 6 | |
| Keim și Sigg (1971) | | art. vert. | 0,01 μg | 30 | Crește activitatea spontană a fibrelor preggl. simpatice cerebrale |
| | | art. vert. | 0,1 μg Doză unică | 40 | Nu modifică răspunsul la stimularea hipotalamică |

Scanned with OKEN Scanner

Cercetări privind efectele angiotensinei injectate în circulația cerebrală (continuare)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|
| Cranston și col. (1968) | iepure anesteziat (pentobarbital) | art. vert. i.v. carotidă | 23—230 ng/min 5 minute | | Răspuns presor mai amplu și mai rapid după inj. în artera vertebrală (tahicardie) |
| Yu și Dickinson (1971) | | art. vert. i.v. aorta | 0,04—0,09 ug/kg 1 minut | 45—65<br>25—45<br>15—40 | La doze mari ordinea de mărime se inversează. În toate cazurile răspunsul la inj. i-carotidiană este minim. Răspunsurile sînt evidente în condiții de ușoară hipoxie cerebrală și sînt blocate de bethanidină |
| Dickinson și Lawrence (1963) | Iepure neanesteziat | art. vert. | 5—7,5 ng/kg/min<br>2—50 ng/kg/min | 6—45<br>0—25 | Răspunsul s-ar datora vasoconstricției cerebrale |
| Dickinson și Yu (1967) | | art. vert. | 33 ng/kg/min 5 ore | 25 | Răspunsul s-ar datora vasoconstricției în zona centrilor vasculari |
| Yu și Dickinson (1971) | | art. vert. i.v. | 0,8—20 ng/kg/min | 12—32 | Răspuns blocat de bethanidină |
| | | i.v. | 2—50 ng/kg/min 2 ore | 0—25 | Răspunsul presor durează peste 3 zile |
| Rosendorff și col. (1970) | | art. vert. i.v. | 45 ng/min/5 min<br>115 ng/min/5 min<br>230 ng/min/5 min | 25<br>30<br>30 | Infuzia în a. vertebrală se însoțește de tahicardie, și necesită ligatura prealabilă a arterei simetrice |
| | | | 45 ng/min/5 min<br>115 ng/min/5 min<br>230 ng/min/5 min | 5<br>25<br>25 | Efectele sînt neuronale și nu prin vasoconstricție |
| Fukiyama și col. (1971) | Cîine de rasă nedefinită (neanesteziat) | art. vert. | 1—10 ng/kg/7 zile | 14—24 | Răspuns maxim după 4—5 zile, crescut în somn |

Scanned with OKEN Scanner

Cercetări privind efectele angiotensinei injectate în circulația cerebrală (continuare)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|
| Sweet și col. (1971) | | art. vert.<br>i.v.<br>i.carotid. | 10 ng/kg/min<br>5 zile | 25<br>0<br>0 | Răspuns maxim după 3 zile<br>Blocat prin rezerpinizare prealabilă |
| Werning și col. (1969) | Cîine de rasă nedefinită (anesteziat cu morfină cloraloză) | art. carot. | 5 ng/kg/min<br>1 ng/kg/min<br>30 min | 0<br>70 | Dozele mari cresc catecolaminele urinare |
| Fukiyama (1972) | | art. vert. | 3,5–9,6 ng/kg/minut<br>2 minute | 27<br>10 | Răspuns blocat de guanethidină |
| Sweet și col. (1973) | | art. vert.<br>i.v. | 2–6 ng/kg/min<br>3 min | 19<br>0 | Răspuns antagonizat de Sar[1]-Ile3-angiotensină |
| Gildenberg și col. (1973) | | art. vert.<br>i.v. | 3,4 ng/kg/min<br>3 min | 21<br>0 | Ablația ariei postrema abolește răspunsul |
| Zimmerman (1967) | Cîine de rasă nedefinită (anesteziat cu pentobarbital) | art. vert.<br>art. carot. | 1–10 ng<br>2–10 ng<br>doză unică | 19–49<br>19–36 | Efecte similare |
| Gildenberg(1969. 1971) | | | | | Aria postrema este sediul acțiunii |
| Ferrario și col. (1970) | art. vert. | art. vert.<br>i.v. | 1–48 ng/kg/min<br>5 min | 13–53<br>0–30 | Răspunsul vertebral cu pragul cel mai coborît. Noradrenalina are efect similar pe toate căile. Se exclude rolul vasoconstricției cerebrale |
| Sweet și Brody (1970) | | art. vert.<br>i.v. | 10 ng/kg/min<br>5 min | 10<br>0 | Vasodilatația reflexă în trenul posterior este redusă doar în cursul adm. vertebrale |

Scanned with OKEN Scanner

**Cercetări privind efectele angiotensinei injectate în circulația cerebrală (continuare)**

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|
| Scroop și Lowe (1968, 69) | Ogar (anesteziat cu morfină-cloraloză) | art. vert. i.v. | 8—32 ng/min<br>250—500 ng/min<br>5—10 min | 30—50<br>28—43 | Efect presor tahicardizant<br>Angiotensina reduce tonusul vagal<br>Efect blocat în bună parte prin vagotomie și atropinizare. Acțiunea reziduală blocată de bethanidină |
| Joy și Lowe (1970) | | art. vert.<br>art. carot.<br>tr. bazilar | 8 ng/min<br>5 minute | 20<br>0<br>0 | Transecțiunea medulară la $C_1—C_2$ reduce dar nu abolește răspunsul<br>Vagotomia completează abolirea |
| Scroop și col. (1971) | | art. vertebr. | 32 ng/min | 20 | Ablația ariei postrema blochează efectul și nu afectează acțiunea noradrenalinei |
| Joy (1971) | | i.v. | 500 ng/min | 50 | |

*Tabel 31*

**Cercetări privind efectele angiotensinei administrate în lichidul cefalorahidian**

| Autor | Specie/Nr. animale | Doză | Răspuns presor (mmHg) | Observaţii |
|---|---|---|---|---|
| *Administrare subarahnoidiană* | | | | |
| Rosendorff şi col. (1970) | Iepure (2) | 115 ng | 0 | |
| Bianchi şi col (1968) | Cîine (?) | 7 mg/kg | 0 | |
| Severs şi col. (1967) | Cîine (3) | 20 g | 0 | |
| *Administrare intraventriculară* | | | | |
| Severs şi col. (1970) | Şobolan (12) | 1 ng | 19 | Efect blocat de hexamethoniu central şi potenţat de haxamethoniu periferic |
| | (5) | 10 ng | 24 | |
| | (8) | 25 ng | 27 | |
| | (6) | 100 ng | 30 | |
| | (8) | 500 ng | 34 | Efect blocat de hipofizectomie şi blocaj ganglionar |
| | (8) | 1 000 ng | 39 | Angiotensina eliberează ADH |
| Severs şi col. (1971) | Şobolan (80) | 500 ng | 30 | Fentolamina şi anestezicele locale i-ventriculare blochează efectele |
| Andersson şi col. (1971) | Capră (4) | 0,8 ng/kg min | 20 | Efectul este maxim la administrarea intraventricular III şi se corelează cu efectul antidiuretic şi natriuretic |
| Nashold şi col. (1962) | Pisică (?) | 10 000 ng? | ? | Transecţiunea mezencefalică la nivelul colicului superior abolește efectul |
| Severs şi col. 1966, 1967 | Pisică (27) | 4 000 ng | 50—75 | Răspunsul nu apare cînd ventriculul IV este exclus |
| | | | | Injectarea directă în hipotalamusul post. nu induce efecte. Răspunsul este de natură simpatică. Injectarea directă în apeductul terminal nu dă efecte. Mecanismele bulbare sînt improbabile |
| Smookler şi col. (1966) | Pisică (2) | 5 ng | 3 | Se produce hipertensiune cu tahicardie. Efecte blocate prin transecţiunea măduvei la $C_1$. |
| | (5) | 10 ng | 14 | |

*Tabel 31*

**Cercetări privind efectele angiotensinei administrate în lichidul cefalorahidian (continuare)**

| 1 | 2 | | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | (5) | 50 ng | 15 | Modificarea concentraţiei de noradrenalină cerebrală reduce răspunsul |
| | | (4) | 100 ng | 34 | |
| | | (3) | 500 ng | 36 | |
| | | (28) | 2 000 ng | 36 | |
| Daniels şi Buckley (1968) | Pisică | (36) | 4 000 ng | 54 | Răspunsul este reproductibil la acelaşi animal. LCR hipocalcemic inhibă act. presoare |
| Hageman (1969) | Pisică | (18) | 750—3 000 ng | 25—35 | Pyr(3) Ala$^8$-Ang II determină 48% din efectul central al Ang II |
| Deuben şi Buckley (1970) | Pisică | (12) | 4 000 ng | 40 | Efectul central s-ar produce prin subnucleus medialis |
| Rosendorff şi col. (1970) | Iepure | (7) | 115 ng | 20 | Doze egale succesive, chiar la 1 h interval, determină răspunsuri descrescînde. Pragul efectului central este mult scăzut faţă de cel obţinut i.v. |
| Bianchi şi col. (1960) | Cîine | (?) | 5—10 000 ng/kg | ? | La animale vagotomizate şi atropinizate apare un uşor efect tahicardizant |
| | | | | | Anestezie cu morfină-fenobarbital. Răspunsul la ocluzia carotidiană scade cu 26% după injectare. Frecvenţa cardiacă şi presiunea nu sînt afectate |
| Severs şi col. (1967) | Cîine | (4) | 4 000 ng | 59 | Efecte abolite după transsecţia măduvei cervicale |
| Cuparencu şi col. (1971) | Cîine | (4) | 60—120 ng/kg | 20—60 | Efecte presoare nesemnificative. Activitate angiotensinazică mare în LCR şi ţesut nervos. Reacţiile la acetilcolină, adrenalină, stimulare vagală, ocluzia carotidelor, EEG şi respiraţie nemodificate |
| Gildenberg şi col. (1973) | Cîine | (7) | 186 ng | 21 | Efect blocat de transsecţiunea mezencefalică, neafectat de ablaţia ariei postrema |

dealtfel şi dispariţia răspunsului presor. Injectarea stereotaxică de angiotensină în alţi nuclei cardio-vasculari mezencefalici (nucleul tegmental profund al lui Olszewski-Baxter) nu a declanşat modificări presionale.

Aria postrema pare a fi zona bulbară presoare cea mai sensibilă la angiotensina administrată în artera vertebrală. Injectările simultane de albastru de tripan au arătat că răspunsul presor nu se produce decît atunci cînd colorantul pătrunde şi la nivelul acestei zone bulbare (Joy şi Lowe, 1970). Dealtfel, absenţa barierei hematoencefalice la nivelul ariei postrema face extrem de probabilă pătrunderea peptidului la acest nivel. Secţiunea măduvei cervicale afectează răspunsul care nu este însă alterat de transecţiunile mezencefalice (Ferrario şi col. 1970). Acest fapt este adesea utilizat ca argument împotriva unei localizări mezencefalice a efectului presor central. Lezarea ariei postrema aboleşte definitiv răspunsul central obţinut prin angiotensina administrată în artera vertebrală şi reduce efectul presor al angiotensinei administrate i.v. (Joy şi Lowe 1970). Efectul presor al noradrenalinei i.v. nu este afectat în aceste condiţii (Scroop şi col. 1971). Răcirea locală a ariei inhibă reversibil răspunsul presor. Injectarea directă de angiotensină în aria postrema determină activitate presoare iar unităţile din această zonă sînt activate de angiotensina administrată intravertebral la pisica anesteziată (Ueda şi col. 1972). Gildenberg şi col. (1973) au demonstrat pe cîine faptul că atît mezencefalul cît şi aria postrema sînt implicate în răspunsul presor central la angiotensină. Activarea lor depinde de calea de administrare.

Administrarea intraventriculară activează mezencefalul în timp ce administrarea în artera vertebrală activează aria postrema. Posibilitatea ca hipotalamusul să joace un rol în răspunsul presor central determinat de angiotensină nu este încă suficient argumentată. Datele obţinute în acest sens sînt relativ controversate.

Injectarea de angiotensină în hipotalamusul ventromedial la pisica anesteziată produce în 54% din cazuri, răspunsuri presoare ce au putut fi reproduse şi prin stimulare electrică (Dutta şi col. 1971). Latenţa mare a efectului lasă însă loc şi pentru posibilitatea difuzării angiotensinei în alte zone periventriculare. Implantarea de cristale de angiotensină în hipotalamusul anterior, ventromedial şi posterolateral de şobolan a determinat creşteri presionale de 38,22 şi respectiv 11 mm Hg în condiţii în care difuziunea peptidului era puţin probabilă (Hendler şi Blake 1969). La pisică, aceleaşi zone nu sînt presoare (Ueda şi col. 1972 ; Severs şi col. 1966).

Efectele presoare centrale ale angiotensinei II sînt astăzi considerate ca datorîndu-se probabil unei creşteri a descărcărilor pe afe-

Scanned with OKEN Scanner

renţele vasoconstrictoare simpatice. Jucînd rol chemoreceptor, aria postrema ar reduce acţiunea inhibitorie exercitată prin căile baroreceptoare reflexe asupra neuronilor vasoconstrictori bulbari. (Morest 1967 ; Ferrario şi col. 1972). Administrarea sistemică de angiotensină la animale cu un segment vascular izolat dar cu inervaţia intactă, determină creşterea presiunii în segmentul respectiv fără ca peptidul să ajungă în zonă. Acest fapt a fost observat în teritoriul arterei mezenterice şi femurale de pisică precum şi pe trenul posterior de şobolan (Laverty 1963 ; Bourdois şi Panisset 1968 ; Barret şi col. 1971). Angiotensina măreşte activitatea electrică a nervilor renali, splanhnici şi cardiaci inferiori la cîine (Schmitt şi Schmitt 1968 ; Fukiyama 1972). Acelaşi efect a fost evidenţiat pe nervii renali la iepure (Aars şi Akre 1968).

Faptul că efectele centrale ale angiotensinei s-ar realiza prin mecanism adrenergic este argumentat şi de corelaţia dintre concentraţiile de angiotensină şi cele de noradrenalină în diferite zone cerebrale (Fischer-Ferrario şi col. 1971), precum şi de inhibiţia efectelor centrale în absenţa calciului. În acelaşi sens pledează şi faptul că, la cîini trataţi cu 6-hidroxidopamină răspunsul presor la injectarea intravertebrală de angiotensină II scade proporţional cu depleţia de noradrenalină (Goldstein şi Brody 1975).

Activarea simpatică centrală simplă realizată prin angiotensină nu pare însă să fie unicul mod de acţiune al peptidului. În unele cazuri administrarea centrală a peptidului nu determină creşterea activităţii adrenergice eferente ca în experimentele citate mai sus. Pentru clarificarea acestor aspecte a fost necesară realizarea unor experimente mai elaborate. O primă concluzie ce a reieşit din astfel de studii este aceea că efectul angiotensinei depinde de natura fibrelor nervoase. Astfel, pe nervul cervical superior s-a observat că angiotensina i.v. inhibă descărcările spontane (Morrison şi Pickford 1971). În cursul administrărilor intraventriculare, însoţite de răspuns presor, apare o inhibiţie similară (Severs şi Buckley 1970). În schimb, administrarea intravertebrală declanşează creşterea descărcărilor pe acelaşi trunchi nervos, urmată uneori de o inhibiţie reflexă (Keim şi Sigg, 1971). Faptul că nervul cervical superior nu conţine decît un contingent redus de fibre vasoconstrictoare ar putea pleda în favoarea unui efect selectiv, limitat la aceste fibre. Activitatea vasoconstrictoare ar putea fi mascată de restul fibrelor (Aars şi Akre 1968). Întrucît administrarea intravertebrală determină activarea trunchiului şi posibilitatea inhibării reflexe a acestui răspuns, s-ar putea ca şi restul fibrelor simpatice să fie activate. Rezultatele experimentelor destinate să evidenţieze acţiunile cardiovasculare centrale ale angiotensinei sînt modificate şi prin intervenţia mecanismelor re-

Scanned with OKEN Scanner

flexe baroreceptoare. Între aria postrema și nucleul tractusului solitar sînt legături strînse (Morest 1967). Ori acest nucleu reprezintă principalul releu al integrării baroceceptoare aferente (Gabriel și Seller 1970). La producerea efectelor presoare centrale ale angiotensinei participă și eliberarea de hormon antidiuretic (Haak și Nehring, 1977).

În aceste condiții, devin explicabile rezultatele obținute de Barret și col. (1971) în experimentele în care s-a urmărit efectul angiotensinei administrate în circuitul de perfuzie a creierului izolat de pisică, asupra circulației dintr-un segment vascular izolat și perfuzat al animalului respectiv. Administrarea de peptid în circuitul cerebral de perfuzie nu determină hipertensiune de tip central, ci doar o vasoconstricție nervoasă în segmentul vascular izolat, care apare la 15 minute. Secțiunea nervilor cranieni IX—XII determină apariția unui efect presor imediat de tip central și amplifică vasoconstricția din segmentul izolat. Este posibil ca inițial, creșterea presiunii din circulația cerebrală să declanșeze mecanisme baroreceptoare care să blocheze efectul central al angiotensinei. Desaferentarea permite evidențierea acestor efecte. Pe de altă parte, administrarea de peptid în artera vertebrală pare a fi capabilă să blocheze vasodilatația declanșată prin reflex baroreceptor (Sweet și Brody 1970) la doze fără efect în circulația sistemică (10 ng/kg/min). Această acțiune nu s-ar realiza prin creșterea tonusului simpatic, ci prin blocarea centrală a mecanismului vasoconstrictor nervos cu răspuns histaminergic descris de Beck (1965).

Este posibil prin urmare, ca angiotensina să moduleze descărcările vegetative de natură centrală, jucînd un rol important în reajustarea reflexelor cardiovasculare. În hemoragii moderate la cîini, ablația ariei postrema determină înlocuirea efectului presor reflex cu o reacție depresoare (Katic și col. 1971). Această reajustare a reacțiilor reflexe cardiovasculare ar putea avea rol important în geneza hipertensiunii arteriale.

## B. EFECTE CARDIOCIRCULATOARE ALE ANGIOTENSINEI REALIZATE PRIN MECANISM NERVOS PERIFERIC

Faptul că angiotensina determină o parte din efectele sale cardiocirculatorii în mod indirect, prin intermediul sistemului nervos vegetativ periferic, a fost intuit cu peste 30 de ani în urmă, cînd Braun-Menendez și col. (1940) demonstrau efectul catecolamin-eliberator al peptidului la nivelul medulosuprarenalei. Totuși, aprofundarea acestor aspecte nu a început decît mult mai tîrziu. Întrucît o parte din aceste date au fost deja discutate în alte capitole, cele de față

Scanned with OKEN Scanner

nu reprezintă decît o sumară asamblare a unor fapte şi ipoteze. Orice încercare de a trage concluzii definitive în acest domeniu este precoce şi prin aceasta, sortită eşecului.

Aşa cum s-a subliniat într-un capitol anterior, angiotensina este capabilă să stimuleze miocardul prin inervaţia simpatică.

Efectul poate fi realizat fie prin stimulare ganglionară fie prin stimularea terminaţiilor simpatice tisulare. Efectul inotrop şi cronotrop pozitiv al administrării i-venoase de polipeptid este abolit prin strivirea ganglionului cervical inferior şi nu este afectat de distrugerea ganglionului cervical superior. Perfuzia locală cu angiotensină a ganglionului cervical inferior reproduce efectul (Farr şi Grupp 1967, 1971). Acest efect a fost explicat prin comportarea de agent nicotinic stimulant a peptidului descrisă de Lewis şi Reit (1965) şi confirmată de Trendelenburg (1966). Împotriva acestei ipoteze pledează observaţiile privind sensibilitatea miocardului la injectarea intracoronariană de peptid (Krasney şi col. 1967). Acest efect direct este prevenit de agenţi adrenoblocanţi şi nu este afectat de ganglioplegice. Faptul că angiotensina potenţează efectul accelerator al stimulării simpatice şi nu modifică răspunsul miocardic la norepinefrină pledează în favoarea acţiunii catecolamineliberatoare locale a peptidului.

În ciuda dovezilor prezentate, eventualul rol fiziologic jucat de acest mecanism de acţiune rămîne sub semn de întrebare, avînd în vedere dozele mari necesare pentru declanşarea stimulării.

La nivelul patului vascular, interacţiunile dintre angiotensină şi inervaţia vegetativă simpatică sînt mult mai evidente. Simpatectomia reduce acţiunea vasoconstrictoare a angiotensinei în trenul posterior de cîine izolat şi perfuzat iar stimularea electrică a trunchiului simpatic secţionat restabileşte efectul (Zimmerman 1962; Page şi McCubbin 1963). Efectul vasoconstrictor al angiotensinei este deprimat în condiţiile simpatectomiei chirurgicale sau farmacologice realizate la şobolan, cîine şi om (Laverty 1963; McGiff şi Fasy 1965; Scroop şi Whelan 1966).

Acest efect se produce datorită acţiunii catecolamineliberatoare a angiotensinei dovedită de McCubbin şi Page (1963) sau acţiunii de blocare a recaptării de noradrenalină.

Efectul administrării de efedrină şi tiramină este potenţat de dozele reduse de angiotensină chiar şi în condiţiile tahifilaxiei. Angiotensina nu afectează răspunsul la catecolaminele exogene. Răspunsuri similare s-au observat şi la pacienţi cu hipertensiune esenţială. La pacienţii cu hipertensiune renovasculară, răspunsul la tiramină şi efedrină este deja crescut (Kaneko şi col. 1966), probabil datorită producerii de peptid endogen.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele de facilitare prin angiotensină a vasoconstricției simpatice au fost frecvent observate (Zimmerman și Gomez 1965 ; Mc Gregor 1965 ; Thoenen și col. 1965 ; Sakurai și Hashimoto 1965). Faptul că tahifilaxia la angiotensină poate fi îndepărtată prin perfuzie de noradrenalină pledează de asemenea în favoarea realizării efectului angiotensinic prin creșterea concentrației locale de catecolamine.

Faptele sumar prezentate mai sus, duc la concluzia că, în acțiunea presoare sistemică și locală a angiotensinei nu trebuie neglijată interesarea componentei nervoase periferice de natură simpatică. Această componentă a fost dealtfel implicată în geneza bolii hipertensive. În acest sens pledează experimente de lungă durată în care infuzia cronică a unor doze inițial subpresoare de angiotensină determină în timp apariția unei creșteri susținute a presiunii arteriale caracterizată printr-o labilitate deosebită și creșterea activității nervoase simpatice. Creșterea sensibilității cardiovasculare la descărcările adrenosimpatice și la angiotensină este legată și de nivelul retenției de apă și sodiu (vezi mai jos).

## IV. EFECTE MORFOLOGICE ALE ANGIOTENSINEI ASUPRA ARTERELOR

Administrarea de angiotensină determină pe lîngă efectele funcționale contractile deja descrise și efecte morfologice a căror apariție ar putea justifica implicarea peptidului în geneza leziunii vasculare din boala hipertensivă.

### A. EFECTE MORFOLOGICE VASCULARE ALE APLICĂRII DE ANGIOTENSINĂ

#### 1. *AORTA ȘI ARTERE MARI*

Injectînd 66 micrograme de angiotensină II în artera iliacă comună de șobolan și fixînd preparatul după 20—30 sec. prin perfuzie de glutaraldehidă, Constantinides și Robinson (1969) observă desfacerea joncțiunilor dintre celulele endoteliale fără alte modificări electronoptice. În unele cazuri sînt expuse la contactul direct cu sîngele, suprafețe mari de colagen subendotelial. Aplatizarea accentuată a epiteliului și prezența pseudopodelor endoteliale a determinat pe autori să explice fenomenul prin contracția celulelor endoteliale determinată de angiotensină.

Injectarea intracardiacă rapidă a unor doze de 0,1—10 ng Ang II simultan cu carbon coloidal, feritină sau peroxidază din hrean, ur-

Scanned with OKEN Scanner

mate de fixare rapidă in vivo la şobolan, au permis studiul acestui fenomen. Sub acţiunea angiotensinei, spaţiile şi joncţiunile intercelulare se lărgesc temporar, determinînd apariţia unor canale interendoteliale sinuoase.

Utilizînd angiotensina II tritiată, Robertson şi Khairallah (cit. Kincaid-Smith şi col. 1974) observă faptul că peptidul se localizează selectiv în zona nucleară şi mitocondrială a celulelor musculare vasculare şi miocardice. În acelaşi interval, izoleucina sau L-tirozina tritiate nu depăşesc endocardul sau endoteliul aortic.

## 2. *ARTERIOLE MEZENTERICE ŞI INTESTINALE*

Utilizînd tehnica ferestrei abdominale (Palmer şi Wilkins 1960), Giese (1964) a observat in vivo reacţiile arteriolare la angiotensină II. Injectarea a 1,7 µg/kg/min determină un răspuns vascular imediat, însoţit de o creştere a presiunii arteriale. În porţiunea proximală a arteriolelor apare o dilataţie pronunţată, separată uneori printr-o zonă de contracţie. În porţiunea distală, zonele dilatate şi contractate alternează. Unele vase sînt în stare de contracţie, iar altele sînt uşor dilatate pe întreaga lor lungime. La prelungirea infuziei, acest aspect dispare la unele animale şi persistă la altele. Repetarea după un interval a perfuziei determină reproducerea fenomenului caracteristic fiecărei zone.

Administrînd doze de 10 micrograme la fiecare 2—5 minute timp de 2—4,5 ore înaintea sacrificării, Giese (1961) observă apariţia unor depozite de plasmă conjugată cu lissamin rhodamină $B_{200}$ în peretele arterelor mici şi arteriolelor pancreatice şi mezenterice. Aceste depozite afectează fie întreaga circumferinţă a vasului fie doar arii discrete. Depozitele fluorescente de plasmă coincid cu zonele de acumulare a materialului PAS pozitiv ce ar putea fi determinate de o eventuală modificare degenerativă a muşchiului neted din tunica medie.

Întrucît intervalul de timp era destul de mare pentru a permite apariţia fenomenelor de necroză în tunica medie, experimentele nu au putut determina dacă extrusia plasmei precede şi provoacă necroza mediei sau dacă degenerescenţa musculară precede necroza regională.

Combinînd microscopia vitală cu infuzia de carbon coloidal, Giese (1964) observă evoluţia în timp a modificărilor de permeabilitate. Depozitele de carbon din pereţi se formează la cca 50 secunde după apariţia zonelor de constricţie şi dilataţie. În acest mod, apariţia depozitelor PAS pozitive poate fi explicată prin creşterea permeabilităţii, fără modificări degenerative ale tunicii medii care nu

Scanned with OKEN Scanner

ar avea timp să apară. Este de subliniat faptul că alterările de permeabilitate nu apar în zonele de constricţie, ele fiind caracteristice zonelor de dilataţie. Particulele de carbon se dispun în benzi longitudinale la nivelul mediei arteriolare şi se infiltrează în ariile intercelulare, putînd fi găsite de ambele părţi ale membranei elastice interne.

După acelaşi autor ar apărea şi o tulburare de permeabilitate capilară.

Aceste observaţii au fost confirmate fluorimetric de Olsen (1968) pe artere de 60—100 microni diametru. Şi în acest caz, proteinele plasmatice pătrund în peretele vascular al segmentelor ce reacţionează la angiotensină prin dilataţie.

Prevenind cu hidralazină creşterea presională indusă de angiotensină, ariile de constricţie dispar, persistînd doar o parte a zonelor dilatate. Alterările de permeabilitate persistă la acest nivel.

Prin urmare hipertensiunea acută indusă prin angiotensină se însoţeşte de apariţia unor modificări locale ale calibrului şi permeabilităţii vasculare. Acest fapt a fost confirmat în cercetări recente ultramicroscopice (Kincaid-Smith şi col. 1972, 1974). Modificările cele mai evidente apar în segmentele dilatate endoteliale fără separarea joncţiunilor. Fenomenele sînt mai accentuate cînd se infuzează simultan şi noradrenalină. Pot apare agregate plachetare şi ocazional chiar soluţii de continuitate endoteliale închise cu trombi trombocitari. Unele artere prezintă pereţi subţiaţi şi neregulaţi.

### 3. *VASELE RENALE*

Efectele morfologice ale injectării sistemice de angiotensină asupra circulaţiei renale de şobolan, au fost urmărite pentru prima dată de Byron (1964). Rinichiul devine palid şi artera renală se dilată evident pînă la nivelul la care se desprind ramurile sale primare sau chiar puţin dincolo de acest punct. Iniţial, vasele distale se îngustează. După 5 minute, cînd presiunea revine la normal, arterele hilare nu prezintă zone necrotice evidente. În unele cazuri ele rămîn dilatate, cu pereţii subţiaţi şi contur neregulat. Izolat, apar pierderi ale coloraţiei tunicii medii sugerînd ruperea fibrelor musculare. Durata scurtă de expunere exclude posibilitatea apariţiei acestor leziuni prin ischemie. Această condiţie necesită minimum 60 minute pentru a cauza necroză arterială. În rinichiul opus, prelevat după 24 ore, apar necroze ale arterelor hilare mari şi uneori, ale arterelor mici, distale. Necrozele se localizează în medie şi ocupă întreaga circumferinţă sau doar sectoare izolate.

Administrarea subcutanată intermitentă de angiotensină (2 micrograme de 3 ori pe zi) determină o discretă creştere a presiunii

Scanned with OKEN Scanner

arteriale. După 24 ore, se pierde coloraţia nucleilor din fibrele musculare ale arterelor mijlocii şi în medie apare material PAS pozitiv. După 7 zile, degenerarea se accentuează. Lama elastică internă se fragmentează şi apar vacuole. Elementele celulare şi fibroase din intimă proliferează. În aceleaşi condiţii, aorta, vasele cerebrale, hepatice, splenice şi arterele coronare nu prezintă leziuni degenerative (Katz şi col. 1962). Infuzia de angiotensină timp de 10 ore pe zi, 5 zile, nu determină modificări degenerative în media vaselor renale, deşi presiunea arterială sistolică a crescut moderat (150—180 mm Hg) în timpul infuziei. În schimb, arteriolele se îngroaşă difuz, lumenul se îngustează, iar celulele endoteliale lărgite proemină spre interior. Lama elastică internă este festonată şi apar zone de necroză fibrinoidă. Modificările apar în circulaţia renală, suprarenală, gastrointestinală şi pancreatică (Koletsky şi col. 1966).

Infuzii de o oră, capabile să mărească presiunea sistolică la 180 şi cea diastolică la 150 mm Hg, au determinat acelaşi tip de modificări în arterele arcuate mici şi interlobulare (Kamura şi col. 1966).

Leziunile generate de angiotensină sînt mult mai accentuate la şobolani cu hipertensiune renovasculară. În rinichiul solitar, cu artera renală clampată, necroza arterială apare în 90% din cazuri după o zi de administrare. Sînt interesate artere de diferite dimensiuni şi uneori apar anevrisme şi necroze capilare (Byrom, 1964).

Necroza apare şi la animale hipertensive cu un rinichi intact şi celălalt clampat, localizîndu-se la cel din urmă. Îndepărtarea clemei chiar înaintea injectării de peptid face ca necroza din acest rinichi să devină masivă. Aproape fiecare arteriolă aferentă este lezată. S-ar putea ca arterele rinichiului intact, fiind expuse timp mai îndelungat la o presiune crescută, să devină rezistente la creşterile acute de presiune. În rinichiul clampat, protecţia parţială realizată prin clemă face arterele mai susceptibile la lezarea acută hipertensivă (Byrom, 1969). Capilarele glomerulare prezintă anevrisme şi focare de necroză. Ariile de necroză conţin fibrină. Membrana bazală este intactă în această zonă, ceea ce confirmă originea lor anevrismală (Byrom, 1964).

## 4. *GREFE VASCULARE*

Efectele morfologice ale angiotensinei au fost urmărite şi pe vase renale grefate in vivo ca allografe fetale pe urechea de iepure într-o cameră transparentă (Hobbs şi Cliff 1971). Injectarea de angiotensină (1 μg/kg) în vena urechii controlaterale determină creşterea acută a presiunii arteriale sistolice de la 85 la 120 mm Hg în 20 sec.

Scanned with OKEN Scanner

La 30 secunde după injectare, pe arterele renale interlobulare și mai ales arteriolele aferente, apar zone de constricție separate prin zone de vasodilatație relativă (Kincaid-Smith și col. 1974). Efectul se accentuează timp de 3—4 minute, pînă cînd toți glomerulii își încetează fluxul datorită vasoconstricției. Stopul circulator durează 30 secunde. În fine, după 5 minute circulația se reia și vasele revin la diametrul inițial. O a doua injectare în cursul următoarelor două ore determină fenomene similare, dar cu intensitate redusă la jumătate. Fixarea in vivo a permis observarea leziunilor din zonele de constricție. Și în acest caz sînt interesate doar celulele endoteliale ce prezintă vacuolizări marcate mai ales în zonele în care celulele îngustează lumenul datorită protruziei în lumenul vascular. Distanța dintre celule și stratul muscular apare crescută iar microtubulii ce le unesc sînt perturbați. Joncțiunile endoteliale sînt păstrate iar vacuolizările sînt îndepărtate de limitele intercelulare.

### 5. *APARATUL JUXTAGLOMERULAR ȘI ARTERIOLA AFERENTĂ*

Administrarea de angiotensină timp de 14 zile (2 μg de 3 ori pe zi) determină creșteri intermitente de 30 mm Hg ale presiunii arteriale pentru 1—2 ore (Katz și col. 1962). În primele 7 zile de administrare numărul și granularitatea celulelor epitelioide cresc treptat. Apoi granularitatea revine la valorile inițiale pînă în ziua a 14-a. Celulele epitelioide rămîn însă mărite de volum.

Administrarea de 20 μg de trei ori pe zi determină un răspuns presor similar dar fără modificări ale aparatului juxtaglomerular. Administrarea de aldosteron simultan cu angiotensina împiedică creșterile granularității.

## B. ROLUL ANGIOTENSINEI ÎN APARIȚIA LEZIUNII VASCULARE HIPERTENSIVE

Faptul că angiotensina determină leziunile endoteliale descrise la nivelul aortei, arterelor mari și mici a permis să se presupună că prezența sa în circulație ar putea reprezenta un important factor în inițiere a leziunilor vasculare caracteristice hipertensiunii maligne. O atenție deosebită atrage faptul că, prin apariția acestor leziuni, mari suprafețe de colagen rămîn expuse direct sîngelui. Agregarea plachetară indusă de acest contact cu colagenul (Mustard 1967) este probabil favorizată de faptul că angiotensina are un efect accelerator asupra agregării plachetare induse de adrenalină și ADP (Po-

Scanned with OKEN Scanner

plawschi 1970). Creşterea adeziunii plachetare apare şi la bolnavii hipertensivi (Poplawski şi col. 1968). Agregarea plachetară este urmată de eliberarea de ADP care la rîndul său, induce eliberarea de serotonină precum şi a unui grup de factori permeabilizanţi (Mustard 1967). În biopsii de la pacienţii hipertensivi apar în pereţii arteriolari depozite substanţiale de material hialin fără lezări ultramicroscopice aparente la nivel muscular sau endotelial (Biava şi col. 1964). Sub membrana elastică internă apar frecvent depozite de fibrină ce contribuie substanţial la degenerarea ulterioară a lamei elastice interne şi a mediei. În leziunile hipertensive acute apar proliferări endoteliale ce contribuie probabil la închiderea soluţiilor de continuitate din tunica medie supradestinsă sau necrotică (Byrom 1969).

Hipertensiunea reno-vasculară malignă experimentală determină leziuni similare cu cele observate prin administrare de angiotensină. Aceste modificări, constînd din constricţii şi dilataţii alternante, apar în vasele mezenterice, cerebrale, retiniene (Byrom 1954 ; 1963). Modificările apar şi dispar în aceleaşi zone în funcţie de variaţiile presiunii sanguine. În ambele cazuri, leziunile necrotice şi degenerative apar în zonele dilatate şi nu în cele de constricţie. Focarele de dilataţie mare sînt stabile şi nu dispar cînd clampajul renal este întrerupt sau cînd infuzia de angiotensină încetează (Byrom 1963 ; Giese 1964). Leziuni cu acelaşi caracter au fost observate în vasele renale la şobolani cu hipertensiune indusă prin steroizi (Hill şi Heptinstall, 1968).

Efectele morfologice induse de angiotensină în peretele arterial sînt pînă la un punct asemănătoare cu cele induse experimental de distensia acută a peretelui vascular prin injectarea unui volum de soluţie Ringer. Şi în aceste condiţii apar, după 3 zile, necroze locale fibrinoide şi edem al intimei (Byrom şi Didson 1948, Masson şi col. 1951). Faptul că amploarea efectelor peptidului scade în condiţiile administrării de hydralazină sau ale clampării (vezi mai sus) ar putea eventual fi interpretată ca o dovadă a rolului răspunsului presor mecanic în geneza modificărilor morfologice.

Pe de altă parte, nu este exclus ca alternanţa de constricţii şi dilatări pe traiectul arterial să determine o turbulenţă a fluxului sanguin în segmentele dilatate. O consecinţă a acestei particularităţi este realizarea unei staze locale cu formare de microembolii capabile eventual să închidă microcirculaţia vasculară. Este posibil să se realizeze printr-un efect Ventury, o sucţiune a endoteliului, cu leziuni consecutive. Ambele acţiuni depind de presiunea sîngelui şi de întinderea dilataţiilor şi constricţiilor segmentare.

Scanned with OKEN Scanner

## BIBLIOGRAFIE


Aars, H., Akre, S. — *Acta Physiol. Scand.* **74**, (134—141), 1968.

Agnoli, G. C., Bernardi, P., Cariani, A., Montini, F. F. — *Boll. soc. ital. biol.* **45**, (1 515), 1970.

Aiken, J. W., Reit, E. — *J. Pharmacol. exp. Ther.* **159**, (107—118), 1968.

Aiken, J. W., Vane, J. R. — *Nature (Lond.)* **228**, (30), 1970.

Akinkugbe, O. O., Brown, W. C. B., Cranston, W. I. — *Clin. Sci.* **30**, (409—413), 1966.

Altura, B. M., Altura, B. T. — *Amer. J. Physiol.* **219** (1968—1907) 1970 a.

Altura, B. M., Altura, B. T. — *Proc. Soc. exp. Biol. N.Y.* **135**, (739), 1970 b.

Altura, B. M., Altura, B. T. — *Amer. J. Physiol.* **220**, (938—942), 1971.

Ansersson, B., Eriksson, L., Fernandez, O. — *Life Sci.* **10**, (633—638), 1971.

Arakawa, K., Smeby, B. R., Bumpus, F. M. — *J. Amer. Chem. Soc.* **84**, (1 424—1 428), 1962.

Areskog, N. H. — *Acta Soc. Med. upsalien* — **67**, (164), 1962.

Assali, N. S., Westersten, A. — *Circulat. Res.* **9**, (189—192), 1961.

Astoin, M. — *J. Physiol.* — **57**, (541—546) 1965.

Aurell, M. — *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **24**, (supl. 112), 1969.

Aukland, K. — *Acta physiol. scand.* **72**, (498—505), 1968.

Ayers, A. B., Davies, B. N., Withrington, P. G. — *Brit. J. Pharmacol.* **40**, (575 P), 1970.

Baer, L., Sommers, C., Krakoff, R., Newton, A., Laragh, H. — *Circulat. Res.* **26—27** *(Suppl. I)*, 203—209, 1970.

Barer, G. R. — *J. Physiol.* **156**, (49—59), 1961.

Barer, G. R. — *J. Physiol.* **169**, (62—69), 1963.

Barger, A. — *Ann. N. Y. Acad. Sci* — **139**, (276—277), 1966.

Barger, A. C., Herd, J. A. — *Proc. Int. Congr. Nephrol.* (174—187). *Karger, Basel* 1966

Barbour, B. H., Gill, Y. R., Slater, J. D. H., Bartter, F. C. — *Clin. Res.* **10**, (245—249), 1962.

Barraclough, M. A. — *Lancet II* (987), 1965.

Barraclough, M. A., Jones, N. F., Marsden, C. D., Bradford, B. C. — *Experientia (Basel)* **23**, (553—556), 1967 a.

Barraclough, M. A., Perriello, V. A., Marsden, C. D., Jones, N. F. — *Experientia (Basel)* **23**, (140—142), 1967 b.

Barraclough, M. A., Jones, N. F., Marsden, C. D. — *Amer. J. Physiol.* 212, (1 153), 1967 c.

Barret, J. P., Ingenito, A. C., Procita, L. — *J. Pharmacol. exp. Ther.* 176, (692—698), 1971.

Barret, J., Sambhi, M., Eggena, O. — *Circulation* **52** (Suppl II), (47), 1971.

Boudouin, M., Meyer, P., Worcel, M — *Biochem. biophys. Res. Commun.* 42, (434—438), 1971.


Scanned with OKEN Scanner

# SISTEMUL RENINĂ - ANGIOTENSINĂ ȘI GLANDA SUPRARENALĂ

Glandele suprarenale, formațiuni așezate la nivelul polului superior al rinichilor, sînt alcătuite din două părți distincte atît din punct de vedere al originii embrionare cît și al structurii și rolului lor fiziologic.

Corticosuprarenala, structură indispensabilă vieții, este de origine mezodermică, la fel ca rinichii și gonadele. Din punct de vedere structural i se diferențiază trei zone : zona glomerulată, responsabilă de secreția hormonilor mineralocorticoizi ;

— zona fasciculată, care secretă hormonii glicocorticoizi :

— zona reticulată, profundă, care își manifestă activitatea prin intermediul hormonilor sexoizi.

Medulosuprarenala din contra, are origine ectodermică, comună cu a sistemului nervos, conține neuroblaști migrați din crestele neurale, care în mod obișnuit se transformă în ganglioni simpatici. Dealtfel în structura acestei formațiuni s-au descris celule foarte asemănătoare neuronilor. În acest context, se consideră glanda medulosuprarenală drept un ganglion simpatic hipertrofiat, care secretă doi hormoni catecolaminici — adrenalina și noradrenalina. Ablația suprarenalelor creează două mari dezechilibre în fiziologia generală : unul asociat cu metabolismul glucidic și protidic, de care depinde capacitatea organismului de a rezista la stimuli stressanți de diferite tipuri, altul legat de echilibrul apei și electroliților, mai precis de reabsorbția tubulară a sodiului, în vederea conservării lui ori de cîte ori circumstanțele o reclamă.

Celulele corticosuprarenale fiind slab inervate, variațiile remarcabile ale activității lor secretorii se datoresc stimulilor chimici care ajung la acest nivel pe cale sanguină.

Spre deosebire de insulele Langerhans, de celulele hipofizare și tiroidiene, celulele corticosuprarenalei nu păstrează rezerve de hormoni în cantități mari. Glandele sînt intens vascularizate și celulele par să elibereze hormonul imediat ce este secretat.

Din țesutul corticosuprarenalian au fost extrași și identificați un mare număr de steroizi (între 25 și 30), însă marea lor majoritate

Scanned with OKEN Scanner

sînt considerați ca trepte metabolice intermediare în sinteza unui număr cu mult mai restrîns de produși hormonali terminali.

Ca rezultat al aplicării diverselor metode (histochimice, cromatografice, radioizotopice, perfuzia suprarenalei etc.), în prezent se cunosc principalele etape ale biosintezei hormonilor în celula suprarenală. Deși nu conține rezerve apreciabile de hormoni finali, celula corticosuprarenală este bogată în precursorul acestora, colesterol esterificat.

În prezența ACTH-ului de exemplu, concentrația în colesterol a celulei secretoare se prăbușește în cîteva minute, în timp ce nivelul cortizolului din sîngele venei suprarenale crește.

În obținerea produsului finit plecînd de la colesterol, s-au descris numeroase etape intermediare. Pentru sinteza de cortizol sînt implicate în cea mai mare parte a reacțiilor coenzime de hidroxilare mai ales la nivelul carbonului 11, 17 și 21 ale nucleului steroidic. Figura următoare prezintă schematic secvența reacțiilor presupuse a interveni în sinteza steroizilor suprarenali (fig. 47).

Diversificarea etapelor finale de sinteză a steroizilor depinde în ultimă instanță, de profilul enzimatic al celulei producătoare de hormoni.

## BIOSINTEZA ALDOSTERONULUI

În ciuda faptului că izolarea aldosteronului a fost făcută în urmă cu două decenii (Simpson și colab., 1953) principalele etape de biosinteză, importanța factorilor care activează secreția și natura intervenției lor în procesul metabolic sînt parțial elucidate.

Sinteza aldosteronului exclusivă și în același timp specifică celulelor zonei glomerulate a cortexului suprarenal la cele mai multe specii de mamifere a fost atestată prin studii experimentale. În acest sens, numeroase grupuri de cercetători au izolat prin disecție zona glomerulată de zonele fasciculată și reticulată a corticosuprarenalei (Ayers și colab. 1956 ; Sheppard și colab., 1963 ; Baniukiewicz și colab., 1968). Dar cele mai convingătoare date care evidențiază specificitatea celulelor zonei glomerulate în producția de aldosteron au fost obținute de Haning și colab. (1970) prin studiul comportamentului secretor al suspensiei de glomerulară în comparație cu celulele zonelor fasciculată și reticulată, în care secreția de aldosteron apare neglijabilă.

Succesiunea etapelor de biosinteză a aldosteronului și formațiunea subcelulară responsabilă de elaborarea enzimelor specifice este redată în figura 48. Se poate afirma cu certitudine că sursa cea mai

Scanned with OKEN Scanner

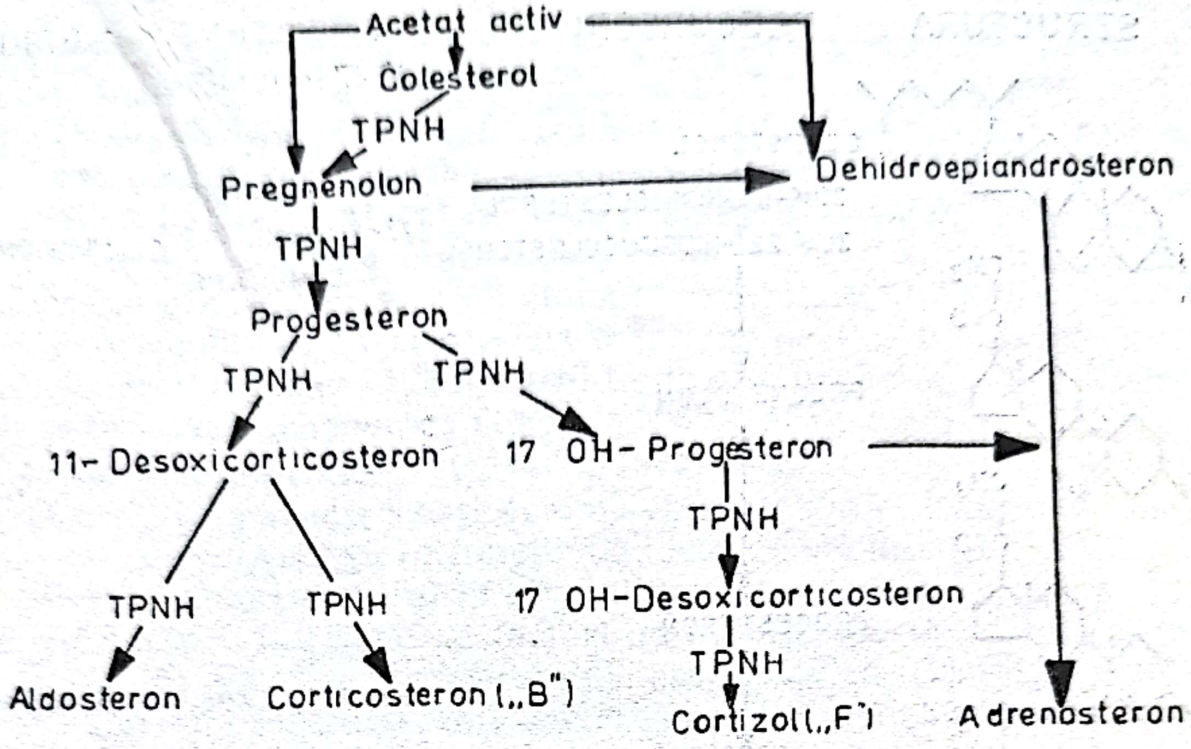



*Figura 47*

***Principalele etape de hidroxilare în procesul de steroidogeneză cortico-suprarenală (J. Tepperman, 1969).***

importantă de colesterol pentru sinteza derivaţilor steroidici este reprezentată de colesterol plasmatic.

Transformarea colesterolului în pregnenolon este rezultatul activării enzimatice a unui sistem de clivaj, care constă în hidroxilări la $C_{20}$ şi $C_{22}$, la cei şase carboni ai lanţului lateral de izocaproaldehidă (Constantopoulus şi colab., 1966). Aceste reacţii chimice se desfăşoară intramitocondrial, iar rata de 20 alfa-hidroxilare este limitată.

Conversia pregnenolonului în progesteron este catalizată de un sistem enzimatic — 3-β-hidroxisteroid — dehidrogenază sau izomerază. Acest sistem enzimatic cu sediul extramitocondrial este esenţial pentru elaborarea aldosteronului, deşi substratul nu este nevoie să fie pregnenolonul sau un produs al său, progesteronul. Transformarea 21-hidroxipregnenolonul în aldosteron se realizează cu o eficacitate desăvîrşită (Stachenko şi Giraud, 1963 ; Pasqualini, 1964).

Nicolis şi Ulick (1965) au arătat că 18-hidroxicorticosteronul este un stadiu intermediar între corticosteron şi aldosteron. Astfel, Greengard şi colab. (1967) demonstrează că citocromul P-450 participă la sinteza aldosteronului din corticosteron. Acest fapt reprezintă o importantă dovadă a faptului că se produce o hidroxilare a grupului C-18 metil al corticosteronului şi că 18-hidroxicorticosteronul este un precursor imediat al aldosteronului. Date indirecte vin în favoarea

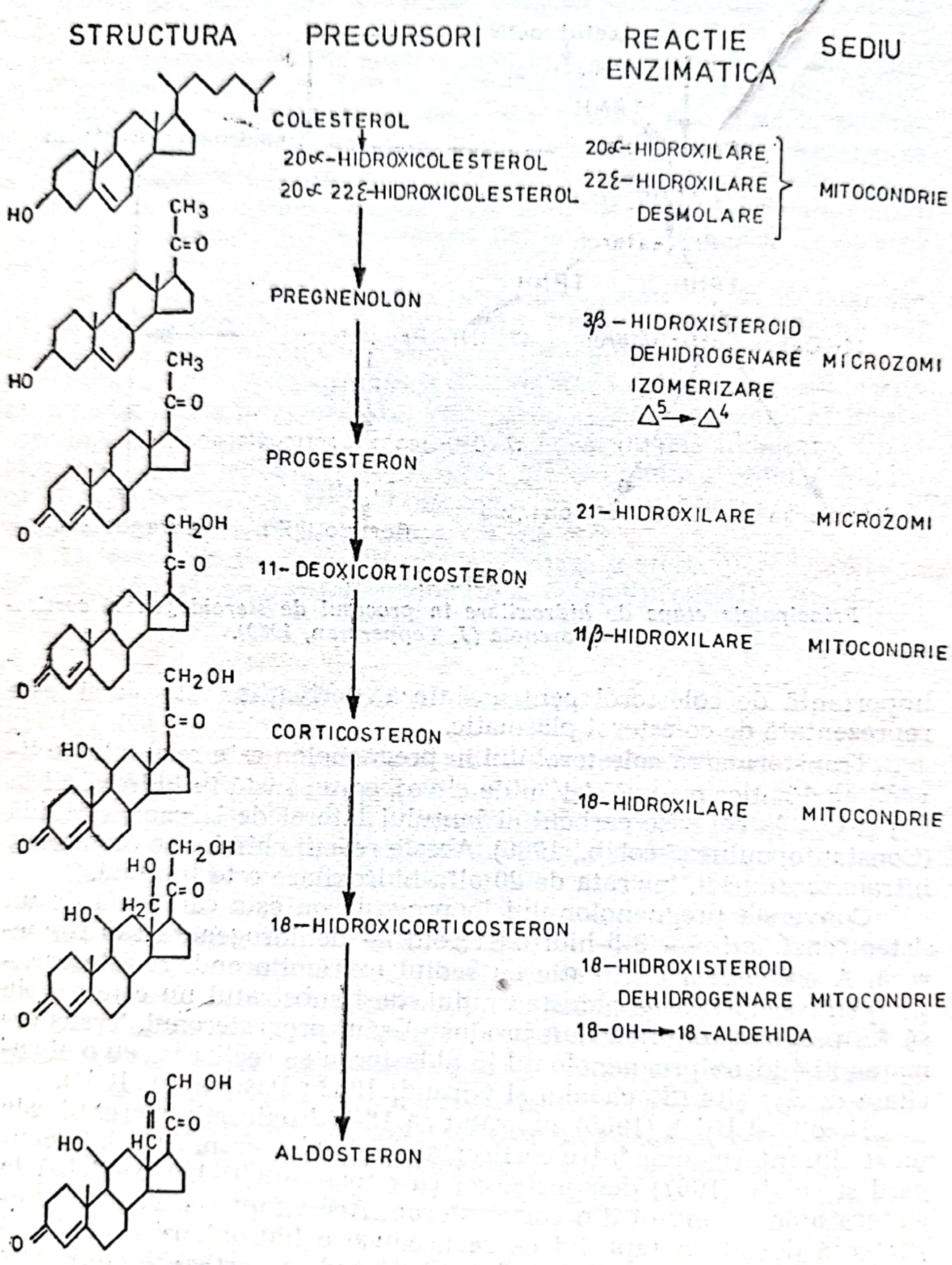



*Figura 48*
*Etapele succesive de biosinteză a aldosteronului*

Scanned with OKEN Scanner

existenţei în mod obligatoriu a etapei 18-hidroxicorticosteron. Se citează manifestări patologice care evidenţiază o deficienţă de 18-hidroxisteroid-dehidrogenazei, întîlnit într-unul din sindroamele familiale însoţite de hipoaldosteronism şi hipersecreţie de 18-hidrocorticosteron (David şi colab. 1968 ; Touitou şi colab. 1970).

Se descriu un larg număr de precursori ai aldosteronului, fără însă ca aceştia să reprezinte o etapă intermediară obligatorie în biosinteza hormonului. În acest sens menţionăm 11 B-hidroxiprogesteronul (Giroud şi colab., 1958), 21-hidroxipregnenolonul şi 11-dehidrocorticosteron, (Stachenko şi Giroud, 1962, 1964), 18-hidroxi- 11-desoxicorticosteronul (Melby şi colab., 1972), etc.

Mai mult, una şi aceeaşi enzimă este capabilă să genereze două linii separate de sinteză în funcţie de locul de acţiune (fig. 49).

Sinteza aldosteronului la nivelul corticosuprarenalei este stimulată de o serie întreagă de factori de natură foarte diferită, spre deosebire de formarea cortizolului care implică doar intervenţia ACTH-ului cu rol trofic şi AMP-ciclic ca mediator intracelular al hormonului adrenorticotrop.

Majoritatea activatorilor de sinteză a aldosteronului ar acţiona în etapa de clivare a catenei laterale a colesterolului şi formare a pregnenolonului, aceasta fiind de fapt şi locul de acţiune a ACTH-ului şi/sau AMP-ciclic.

Pentru identificarea nivelului de acţiune al activatorului s-au utilizat eşantioane de precursori ai aldosteronului.

## ANGIOTENSINA II — FACTOR DE ACTIVARE A SINTEZEI DE ALDOSTERON

Angiotensina II stimulează formarea de aldosteron de către zona glomerulară a corticosuprarenalei la o largă varietate de specii animale. Astfel, Kaplan şi Bartter (1962), Müller (1965), Tait şi colab. (1970), Haning şi colab. (1970) au pus în evidenţă o puternică activare a sintezei de aldosteron de către angiotensina II la nivelul feliilor de suprarenală, glanda cortico-suprarenală în ansamblu şi celulele glomerulate izolate. Faptul că efectul de stimulare a sintezei de aldosteron in vivo nu a putut fi demonstrat, iar obţinerea lui pe felii de glandă suprarenală de şobolan reclamă cantităţi foarte mari de angiotensină (Eilers şi Peterson, 1964; Marieb şi Mulrow, 1965) a determinat pe diverşi cercetători să considere că angiotensina II nu ar avea un efect fiziologic reglator semnificativ asupra secreţiei de aldosteron la şobolan (Haning şi colab. 1970). La om, angiotensina II stimulează producţia de aldosteron pe felii de adenom suprarenalian in vitro (Spark şi colab., 1969).



Scanned with OKEN Scanner

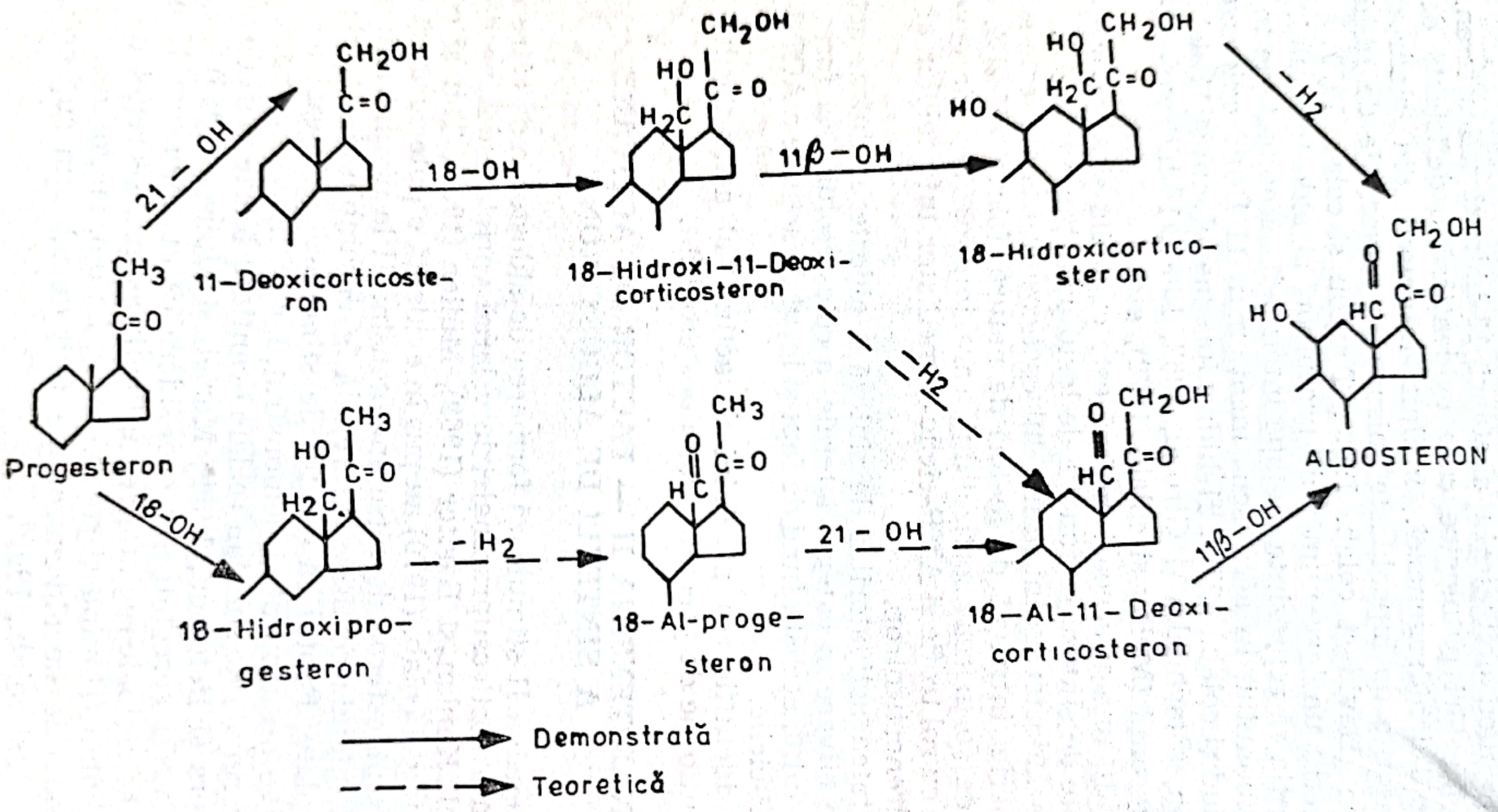



*Figura 49*
*Modalităţi de evoluţie a sintezei de aldosteron prin 18 hidroxilarea progesteronului sau 11-desoxicorticosteronului*

Folosind straturile cele mai externe ale glandei suprarenale, Bartter şi colab. (1962) precizează că angiotensina II stimulează conversia eşantioanelor de colesterol în aldosteron şi nu a altor precursori, cum ar fi : desoxicorticosteronul, pregnenolonul, progesteronul sau corticosteronul. Date asemănătoare a publicat şi Müller (1965) pe fragmente de suprarenală de şobolan, iar Haning şi colab. (1970) au arătat că adaosul de corticosteron marcat în timpul incubării celulelor din zona glomerulată a corticosuprarenalei de şobolani face ca acesta să fie intens transformat în aldosteron în prezenţa angiotensinei II.

Injectarea unei singure doze de angiotensină II sau de renină homoloagă la cîinele nefrectomizat nu are nici un efect asupra conversiei corticosteronului în aldosteron la nivelul fracţiei mitocondriale, în timp ce după patru zile de injectări repetate, incubarea fracţiilor mitocondriale indică o creştere a conversiei respective (Aguilera şi Marusic, 1971).

În aceste condiţii, Haning şi colab. (1971) propun următoarea interpretare ; corticosteronul endogen ar induce, în preparatele celulare din zona glomerulată, o creştere de două ori a conversiei corticosteronului, marcat cu tritiu, în aldosteron prin existenţa sa în concentraţie ridicată, oferindu-se ca substrat. Burnstein (1970) presupune că activarea corticosteronului este rezultatul autoconversiei enzimatice prin creşterea concentraţiei coenzimei sau prin efect alosteric. Această explicaţie ar putea fi aplicată la studiile în care privaţiunea prelungită de sodiu in vivo ar determina creşterea conversiei de corticosteron marcat în aldosteron (Marusic şi Mulrow 1967).

Desigur, alături de angiotensina II, numeroşi alţi factori pot influenţa biosinteza aldosteronului. În acest sens trebuie remarcat ACTH-ul care administrat animalelor de experienţă are un efect decelabil asupra producţiei de aldosteron. Studiind efectul hormonului adenocorticotrop hipofizar asupra producţiei de aldosteron de către corticosuprarenală în vitro, Müller (1971) nu a putut însă demonstra efectul stimulator al ACTH-ului asupra producţiei de aldosteron în condiţiile unui deficit de sodiu. Secreţia de aldosteron la ACTH diminuă de asemenea, cînd animalele se găsesc în carenţă de potasiu.

În acest context este plauzibil a considera acţiunea stimulatoare a ACTH-ului limitată la primele etape de biosinteză a aldosteronului şi anume la conversia colesterolului în pregnenolon, mai precis în faza de 20 alfa-hidroxilare. Dealtfel, Müller (1966) a arătat că ACTH-ul nu este capabil să stimuleze transformarea nici unui precursor al aldosteronului, cu excepţia colesterolului marcat. Observaţii în acelaşi sens publicase anterior Kaplan şi Bartter (1962) pe felii de corticosuprarenală bovină.

Scanned with OKEN Scanner

Haning și colab. (1970), lucrînd pe celule de zonă glomerulată izolate, au găsit că incorporarea corticosteronului marcat în aldosteron este accelerată de prezența hormonului adenocorticotrop în mediu. Pentru explicarea fenomenului, ei oferă aceeași supoziție de autostimulare a substratului marcat în prezența concentrației crescute a acestuia.

Un alt factor incriminat ca stimulator al biosintezei de aldosteron este AMP-ciclic. Deși Kaplan (1965) nu pune în evidență o creștere a secreției de aldosteron de către ACTH prin AMP-ciclic pe felii de corticosuprarenală de bou, Müller (1971) obține o creștere de aproximativ șapte ori a producției de aldosteron de către corticosuprarenala de șobolan incubată cu AMP-ciclizat.

Garren și colab. (1965) văd în creșterea sintezei de proteine indusă de administrarea de ACTH și AMP-ciclic, activarea factorului ce determină clivajul lanțului lateral, supoziție întărită și de lucrările lui Burrow și colab. (1966), care au confirmat efectul inhibitorilor de sinteză proteică asupra producției de aldosteron.

Acest efect constă în scăderea cu mai mult de 50% a producției de aldosteron de către suprarenala de șobolan incubată cu ciclohexamidă, ca inhibitor al sintezei de proteine. Davis și Garren (1968) cred că ciclohexamida ar inhiba biosinteza aldosteronului la locul de transformare a colesterolului în pregnenolon.

Unii cationi ar interveni de asemenea în sinteza de aldosteron, Boyd și colab. (1971) au găsit o creștere semnificativă a producției de aldosteron la nivelul fragmentelor de suprarenală de șobolan în condițiile creșterii doar cu 0,3 mEq/l a potasiului din mediul de incubare. În acest sens, Giround și colab. (1956) apreciase că orice mică alterare a concentrației ionului de potasiu este capabilă să modifice, in vitro, secreția de aldosteron. Acest ion intervine doar în sinteza de aldosteron și rămîne fără efect asupra celorlalte arii ale cortexului suprarenal (Funder și colab., 1969 ; Müller, 1971). In vivo, privarea de potasiu determină o diminuare marcată a secreției de aldosteron.

Se pare că ionul de potasiu ar fi o verigă finală de acțiune a altor activatori ai secreției de aldosteron (Baumber și colab. 1971) întrucît ACTH-ul, angiotensina II, depleția de sodiu și hiperkaliemia indusă de perfuzia de potasiu determină o creștere a conținutului de potasiu în corticosuprarenală. Kaplan (1965) consideră potasiul ca un mesager al angiotensinei II în efectul de stimulare a sintezei de aldosteron.

Și în cazul potasiului, acțiunea stimulatoare se realizează în primele etape de sinteză ale aldosteronului (Müller, 1971). Baumann și Müller (1972), incubînd glandă corticosuprarenală de la șobolani cu deficit de potasiu, au găsit o marcată reducere a conversiei cortico-

Scanned with OKEN Scanner

steronului, marcat cu tritiu, în aldosteron și 18-hidroxicorticosteron, în comparație cu producția glandei de la animale în echilibru potasic. Ipoteza că modificările potasiului afectează 18-hidroxilarea la nivelul zonei glomerulate este susținută și de lucrările lui Boyd și colab. (1971) care au obținut o creștere a secreției de aldosteron la șobolani care au primit pe cale orală potasiu fără ca eliberarea de corticosteron să fie modificată. Nicotinamida adenin dinucleotid — fosfat redusă (NADPH) introdus în mediul de incubație a fragmentelor de corticosuprarenală de șobolan cu $^{3}H$-colesterol stimulează biosinteza de aldosteron (Müller 1966). Deși NADPH activează de asemenea procesele enzimatice din etapa inițială de clivaj a catenei laterale a colesterolului, efectul său nu se realizează în același punct sau în aceeași direcție cu hormonul adenocorticotrop hipofizar sau a celorlalți stimulatori ai producției de aldosteron. Totuși, incubarea cuplată a NADPH și ACTH dezvoltă un efect cumulativ asupra steroidogenezei. Efectul NADPH s-ar manifesta prin facilitarea reacției de hidroxilare la C-20 și 22 a moleculei de colesterol, acționînd probabil prin activarea AMP-ciclic.

Deși Blair-West și colab. (1962), Jonan (1967) și Müller și Ziegler (1968) nu au găsit o secreție modificată de aldosteron după injectarea serotoninei la diverse animale de experiență, prin utilizarea unor tehnici adecvate de studiu in vitro, s-a pus în evidență o sporire a producției de mineralocorticoizi, în timp ce corticosteronul rămîne nemodificat. Müller și Ziegler (1968) au găsit o incorporare mult mai mare a $^{3}H$-colesterolului în aldosteron sub influența serotoninei — decît oricare alt activator al sintezei acestui hormon. De asemenea bufotenina, 5-metoxitriptamina și 5-hidroxitriptofanul stimulează biosinteza aldosteronului (Müller, 1971), iar antagoniștii serotoninei, cum ar fi metisergidul, opresc complet efectul acesteia și reduc secreția bazală de aldosteron (Müller și Ziegler, 1968).

Haning și colab. (1970) au pus în evidență același efect stimulator al serotoninei și pe celulele de zonă glomerulată izolată, evidențiind de asemenea și stimularea conversiei corticosteronului marcat cu tritiu în aldosteron.

Date interesante în ceea ce privește stimularea secreției de aldosteron au publicat Saruta și Kaplan (1972) care pun în evidență efectele discordante ale diferitelor tipuri de prostaglandine. Astfel, în timp ce prostaglandinele $PGE_1$-alfa și PGE-alfa produc o stimulare a biosintezei acestui hormon, $PGA_1$, $PGF_1$- alfa și $PGF_2$-alfa nu o modifică în nici un sens. Se pare că efectul activator se realizează prin agiotensina II și nu prin ACTH, AMP-ciclic sau potasiu.

Se acceptă, în etapa actuală, că atît angiotensina II cît și ionii de potasiu, ACTH, AMP-ciclic și serotonina activează secreția de aldo-

steron prin stimularea reacţiilor biochimice din primele etape ale biosintezei sale, mai precis între colesterol şi pregnenolon. Totuşi, sînt suficiente date care pun în evidenţă şi activarea etapelor între corticosteron şi aldosteron, iar reducerea producţiei de corticosteron în favoarea aldosteronului la nivelul preparatelor de celule ale zonei glomerulate, reprezintă dovezi indirecte ale ipotezei respective (Haning şi colab. 1971).

## METABOLISMUL INTERMEDIAR AL ALDOSTERONULUI

Odată ajuns în torentul sanguin, aldosteronul este în mică parte legat de globuline (pînă la 7%) şi transportat la nivelul ţesutului ţintă unde apare legat de receptorul proteic citoplasmatic (Meyer şi colab. 1961). Lucrările lui Tait şi colab. (1962), Tait şi Burstein (1964) confirmă distribuţia aldosteronului în cele două compartimente, interpretînd curba de dispariţie a $^{3}$H-aldosteronului astfel : prima parte a curbei reflectă echilibrarea aldosteronului din sînge cu cel din compartimentul intracelular. În partea a doua, declinul curbei este mai puţin abrupt, ceea ce corespunde pătrunderii hormonului din compartimentul extern în interior, ca urmare a biotransformărilor intracitoplasmatice (Peterson, 1965 ; Hollander şi colab., 1966).

Dacă Pearleman (1957) arată că raportul dintre concentraţia plasmatică şi cantitatea de hormon steroid secretat ar putea exprima intensitatea metabolismului acestuia, Tait şi Burstein (1964) introduc noţiunea de clearance metabolic (CM), în vederea evaluării raportului respectiv. Clearance-ul metabolic reprezintă expresia matematică pentru exprimarea metabolismului aldosteronului şi poate fi exprimat prin următoarea formulă :

$$CMA = \frac{P \text{ (cantitatea de aldosteron marcat perfuzat)}}{K \text{ (concentraţia constantă a radioactivităţii în aldosteron)}}$$

Deoarece ficatul este organul care metabolizează ireversibil aldosteronul, acesta reduce cel mai mult clearance-ul său metabolic. Cunoscîndu-se faptul că aldosteronul se cuplează greu cu albuminele, fiind extras aproape în totalitate din sîngele arterial ce perfuzează ficatul, CM al aldosteronului poate evalua fluxul sanguin hepatic.

În anumite stări patologice însoţite de alterări enzimatice şi ale fluxului sanguin hepatic. CM al aldosteronului este modificat. Astfel, Luetscher şi colab. (1963), Kono şi colab. (1966) au pus în evidenţă o scădere a metabolismului aldosteronului în hipotiroidism şi din contra, o creştere în hipertiroidism. La rîndul lor, Coppage şi colab. (1962) găsesc o scădere a CM al hormonului respectiv în bolile hepatice, iar Camargo şi colab. (1965), Chevillo şi colab. (1966) descriu un astfel de fenomen în insuficienţa cardiacă congestivă severă.

Scanned with OKEN Scanner

Urmărindu-se eliminarea aldosteronului marcat și injectat intravenos, se constată că aproximativ 90% din radioactivitate se află în urina recoltată timp de 48 ore de la injecție, din care 80% în primele 24 de ore. Eliminarea urinară a acestui hormon se materializează prin prezența a cinci tipuri de metaboliți (fig. 50).

Studii experimentale pe felii de rinichi și ficat au precizat că în timp ce aldosterono-18-glicuroid este un metabolit ce ia naștere atît în rinichi cît și în ficat, tetrahidroaldosteronul se formează exclusiv la nivelul ficatului (Sandor și Lanthier, 1962). Kelly și colab. (1962, 1963) demonstrează importanța compusului biciclic-acetat în metabolismul aldosteronului, deoarece doar unul dintre aceștia reprezintă aproximativ 10% din radioactivitatea aldosteronului injectat.

## ROLUL ALDOSTERONULUI ÎN ORGANISM ȘI MECANISMUL SĂ DE ACȚIUNE

În 1933, Loeb precizase că mineralocorticoizii suprarenali își manifestă rolul de menținere a balanței hidroelectrolitice la mamifere, prin intermediul rinichiului. De fapt, efectele relative ale aldosteronului asupra conservării renale a sodiului și excreției potasiului depind de condițiile experimentale. Astfel la cîine (Barger și colab., 1958) și șobolani (Fimognari și colab. 1967) suprarenalectomizați, cărora li se administrează un regim cu potasiu scăzut, administrarea de aldosteron determină o antinatriureză și kaliureză. Dacă animalele sînt menținute la un regim obișnuit se observă doar efectul natriuretic. Aldosteronul nu influențează excreția sodiului dar favorizează eliminarea renală a potasiului la animalul normal sau suprarenalectomizat cu încărcare sodată (Barger și colab., 1958 ; Schare și Hall, 1958).

Studiind prin intermediul tehnicii micropuncției, Hierholzer și colab. (1965), Widerholt și colab. (1966) au stabilit că aldosteronul determină transportul $Na^+$ spre interior și al $K^+$ în urină la nivelul tubului distal deși s-au descris facilitări ale transportului de $Na^+$ și în tubul proximal și chiar în cel colector (Wiederholt, 1966 ; Uhlich și colab., 1969). Numeroase alte teritorii reprezintă loc de acțiune al mineralocorticoizilor ; glandele sudoripare, salivare și de la nivelul tractusului gastrointestinal (Ross, 1959 ; Shuster, 1962).

Datorită faptului că efectele aldosteronului se manifestă după o perioadă de latență suficient de mare, Crabbé (1963) atrage atenția asupra existenței unei posibile baze moleculare în apariția acestora. Astfel, Liddle și colab. (1955), Barger și colab. (1958), Edmonds și Marriott (1967), Fimognari și colab. (1967) au arătat că atît efectele renale cît și cele extrarenale ale aldosteronului apar în general, după

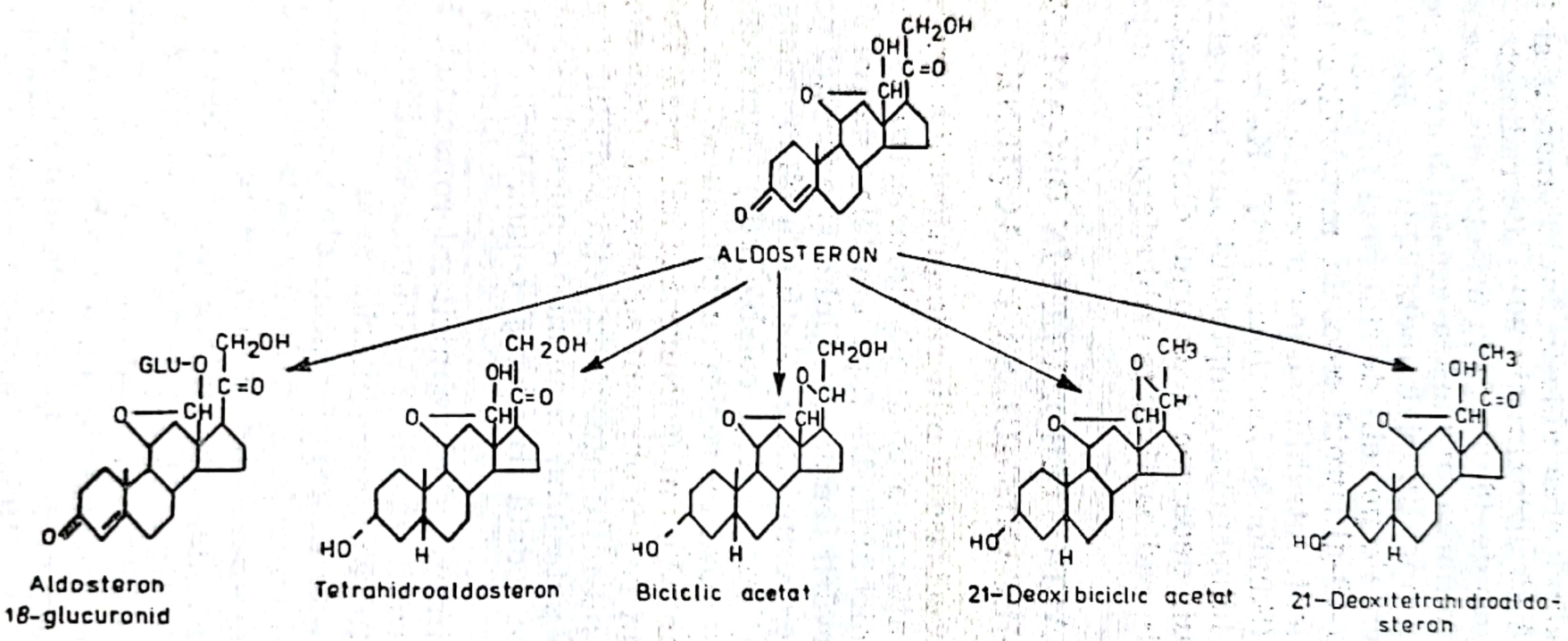



*Figura 50*

*Metaboliți ai aldosteronului eliminați pe calea urinară.*

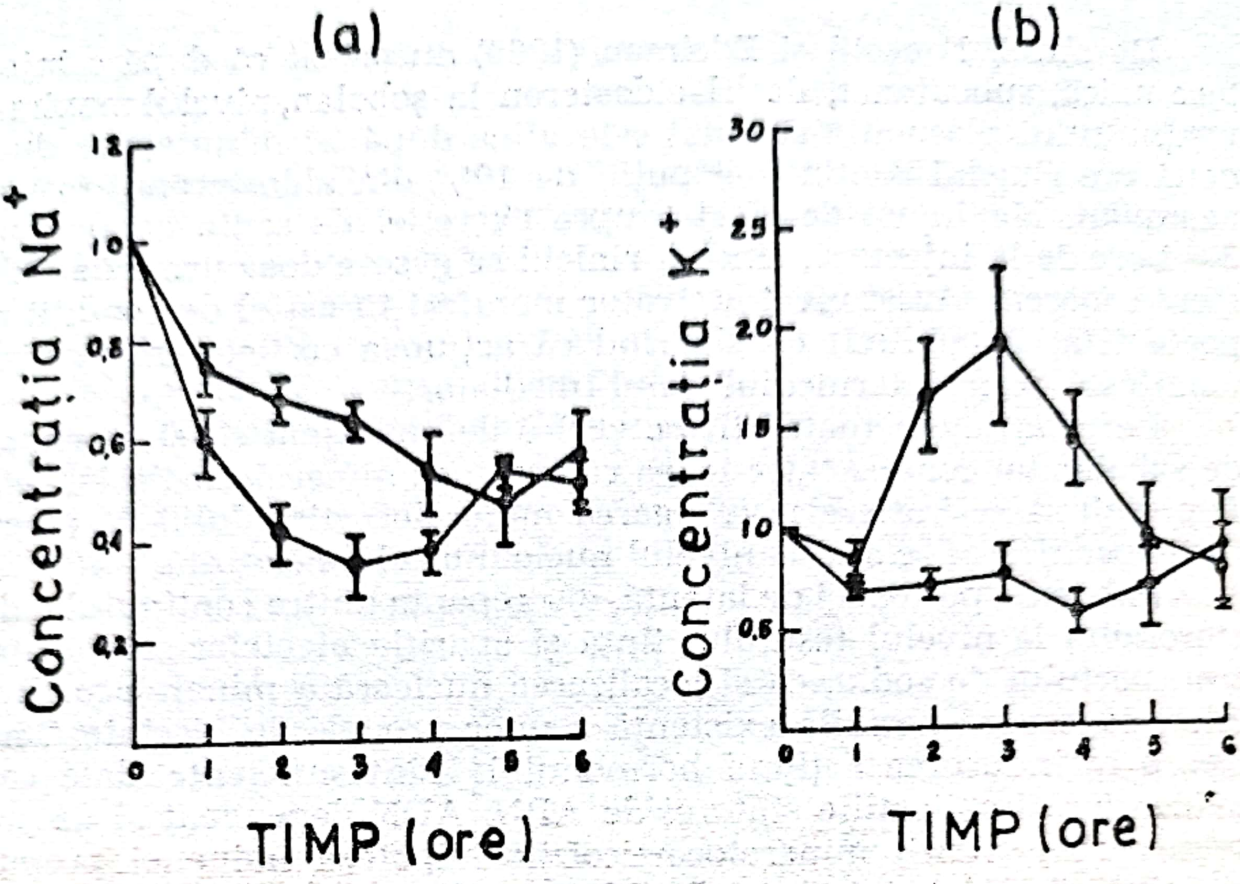



*Figura 51*

*Evoluția eliminării sodiului (a) și potasiului (b) în urina șobolanului suprarenalectomizat după administrare de aldosteron (Fimognari și colab. 1967).*

aproximativ o oră de la injectarea intravenoasă a hormonului respectiv (fig. 51).

Durata perioadei de latență este variabilă în funcție de condițiile experimentale. Astfel Crabé (1963) arată că efectul apare după 1—2 ore de la introducerea aldosteronului în mediul sistemului de vezică izolată de batracieni și că acesta nu depinde de concentrația steroidului. Aceste date fiind confirmate ulterior Sharp și Leaf (1966) și Edelman (1968), procesul de stimulare a reabsorbției de sodiu de către aldosteron ar putea fi reprezentat astfel :

$$A + R \rightleftharpoons AR$$

$$X \xrightarrow{AR} M$$

$$Na^+ \xrightarrow{M} \Delta Na^+$$

$A$ = aldosteron ; $R$ = receptor
$X$ = precursor de activator ; $M$ = mediator
$Na^+$ = sodiu transportat ; $\Delta Na^+$ = creșterea transportului activ de $Na^+$

De altfel, Fanestil și Edelman (1966) au arătat că după o injectare unică, subcutanat, de $^3$H-aldosteron la șobolan, nivelul maxim al conținutului plasmatic și renal este atins după 30 minute, iar după două ore rinichii conțin mai puțin de 10% din aldosteronul marcat acumulat. Maximum de efect asupra excreției de sodiu apare după 3—4 ore de la injectare, cînd în rinichi se găsesc doar urme de aldosteron marcat. Acest efect activator manifest în astfel de condiții nu poate fi acceptat decît considerînd că acțiunea corticosteroidului se manifestă prin intermediul unui mediator.

Cercetările efectuate atît pe vezică de amfibieni cît și pe rinichi de șobolan au condus către ideea că acțiunea mineralocorticoizilor ar fi posibil să se inițieze prin legarea mineralocorticoidului de receptorii specifici, ce se află la nivelul nucleului celulelor țintă.

Existența perioadei de latență, discrepanța dintre conținutul aldosteronului la nivelul țesutului țintă și apariția efectelor sale asupra transportului de sodiu, ca și localizarea nucleară a mineralocorticoizilor, sugerează posibila existență a unor procese de biosinteză nucleară în inducerea acțiunii hormonului. Sînt suficiente date care evidențiază implicațiile sintezei de ARN, ADN-dependent și de proteine sub acțiunea mineralocorticoizilor. Ipoteza inducției propusă simultan de Edelman și colab. (1963) și Williamson (1963) ar putea fi astfel susținută :

— utilizarea unor inhibitori ai sintezei de ARN, actinomicină D, sau inhibitori ai ansamblării ribozomiale, cum ar fi puromicina și cicloheximida, inhibă răspunsul la aldosteron (Edelman și colab. 1964 ; Crabbé și De Weer, 1964 ; Fanestil și Edelman, 1966) ;

— efectul inhibitor al actinomicinei D sau al puromicinei nu se realizează în condițiile stimulării transportului de $Na^+$ prin vasopresină sau glucoză (Edelman și colab., 1963) ;

— acțiunea inhibitorilor nu este de tip competitiv, întrucît Sharp și Leaf au precizat că nici actinomicina D și nici puromicina nu se leagă de receptorii existenți la nivelul organelor țintă. De asemenea, la șobolani suprarenalectomizați, actinomicina D inhibă semnificativ efectul antinatriuretic al aldosteronului fără a modifica kaliureza aldosteron-dependentă (Williamson, 1963 ; Fimognari și colab. 1967).

Studiile efectuate cu tehnica micropuncției au precizat că actinomicina D blochează doar fracția aldosteron-indusă a transportului sodiului la nivelul tubului distal (Wiederholt, 1966).

Utilizînd tehnica curentului de scurtcircuitare (Ussing și Zerahn, 1951) în studiul transportului transepitelial de sodiu, Crabbé (1961) și Porter și Edelman (1964) au arătat că aldosteronul crește fluxul acestui ion dinspre suprafața mucoasă spre cea seroasă a organului

Scanned with OKEN Scanner

ţintă. Acest efect de accelerare a transportului de $Na^+$ de către mineralocorticoizi s-ar putea realiza prin :

— creşterea permeabilităţiti polului apical al celulei epiteliale pentru acest ion, facilitînd accesul său la nivelul pompei ;

— creşterea activităţii pompei de sodiu, prin stimularea sintezei sau activării ATP-azei ($Na^+$—$K^+$) ;

— activarea uneia sau mai multor etape metabolice cu rol în stimularea sintezei de ATP, avînd ca rezultat creşterea concentraţiei materialului necesar funcţionării pompei.

După Maffly şi Edelman (1963) cea mai plauzibilă supoziţie ar fi aceea care presupune creşterea sintezei de ATP întrucît adăugarea de substrat (glucoză, lactat, piruvat) în mediu de perfuzie determină o promptă şi susţinută ridicare a fluxului de $Na^+$ transportat (fig. 52).

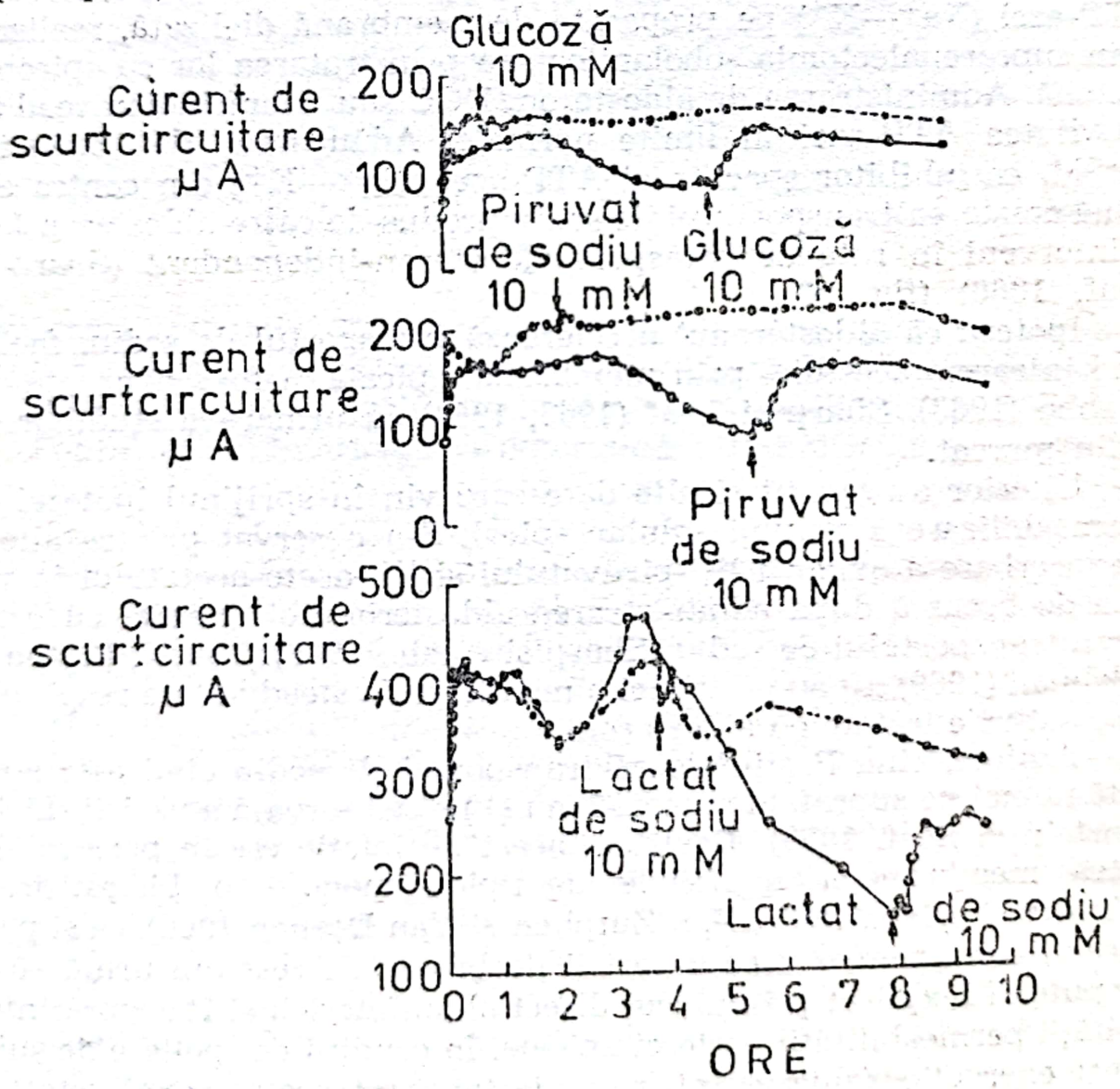



*Figura 52*

*Variaţii ale curentului de scurtcircuitare prin vezica de broască în condiţiile administrării unor substanţe cu rol de substrat energetic.*

Concluzia că efectul substratului este mediat prin sinteza de ATP este întărită de observaţia că inhibitorii metabolismului oxidativ elimină răspunsul la administrarea aldosteronului.

Activarea pompei de sodiu s-ar putea realiza pe trei căi :

— prin stimularea unuia sau mai multor componenţi ai pompei de sodiu la nivelul suprafeţei latero-bazale a celulei de către activatorul sintezei proteice (PASP) sau de orice alt produs intermediar ;

— inhibiţia pompei de sodiu prin neutralizare cu un inhibitor avînd proprietăţi ouabain-like ;

— creşterea cuantumului total de activitate a pompelor de sodiu, sinteze de noi pompe sau recrutare de pompe ale celulelor epiteliale inactive în transportul sodiului.

Landon şi colab. (1966) a pus în evidenţă o scădere a activităţii ATP-azei ($Na^+$—$K^+$) pe preparate de membrană dializată, realizate prin suprarenalectomia şobolanilor sau prin tratarea lor cu spironolactonă. Administrarea de aldosteron, DOC sau triamcinolon readuce activitatea ATP-azei în limite normale. Adăugarea de ouabaină $10^{-5}$M, ca inhibitor specific al ATP-azei ($Na^+$—$K^+$) din contra elimină creşterea transportului de sodiu produs de către aldosteron fără a interveni în rata de transport aldosteron-independent (Sharp şi Leaf, 1966) (fig. 53).

Ipoteza că aldosteronul accelerează transportul de sodiu, facilitînd intrarea acestuia prin membrana apicală a fost avansată de Crabbé (1963), Sharp şi Leaf (1963, 1964) ca urmare a studiilor cu sodiu marcat.

Ulterior au apărut şi alte date care vin în sprijinul ipotezei de permeabilizare a polului celular apical. S-a observat printre altele, o exacerbare a oxidării $^{14}C$-piruvatului şi $^{14}C$-aceto-acetatului în vezica de broască după administrarea aldosteronului, paralel cu creşterea transportului de sodiu (Sharp şi colab., 1966). Totuşi, Lipton şi Edelman (1969) nu au găsit nici o modificare a steady-state respirator în ţesuturile tratate cu aldosteron.

Amfotericina B stimulează transportul de sodiu cînd este aplicată numai pe suprafaţa mucoasă, nu şi pe cea seroasă a vezicii (Lichtenstein şi Leaf, 1965). Dealtfel, acest antibiotic creşte permeabilitatea membranelor artificiale de lipide mono sau bistratificate (Kinsky şi colab., 1966 ; Van Zutphen şi Van Deenen 1966), ca şi permeabilitatea pentru uree a vezicii de broască. Acest din urmă efect ar putea fi explicat prin atacul direct al amfotericinei B asupra integrităţii permeabilităţii barierei apicale. În condiţii de spoliere de substrat energetic (glucoză, piruvat, lactat, acetoacetat, oxalacetat) a vezicii de broască, amfotericina B creşte de asemenea, transportul de sodiu prin adăugare de piruvat sau aceto-acetat în mediu ce scaldă

Scanned with OKEN Scanner

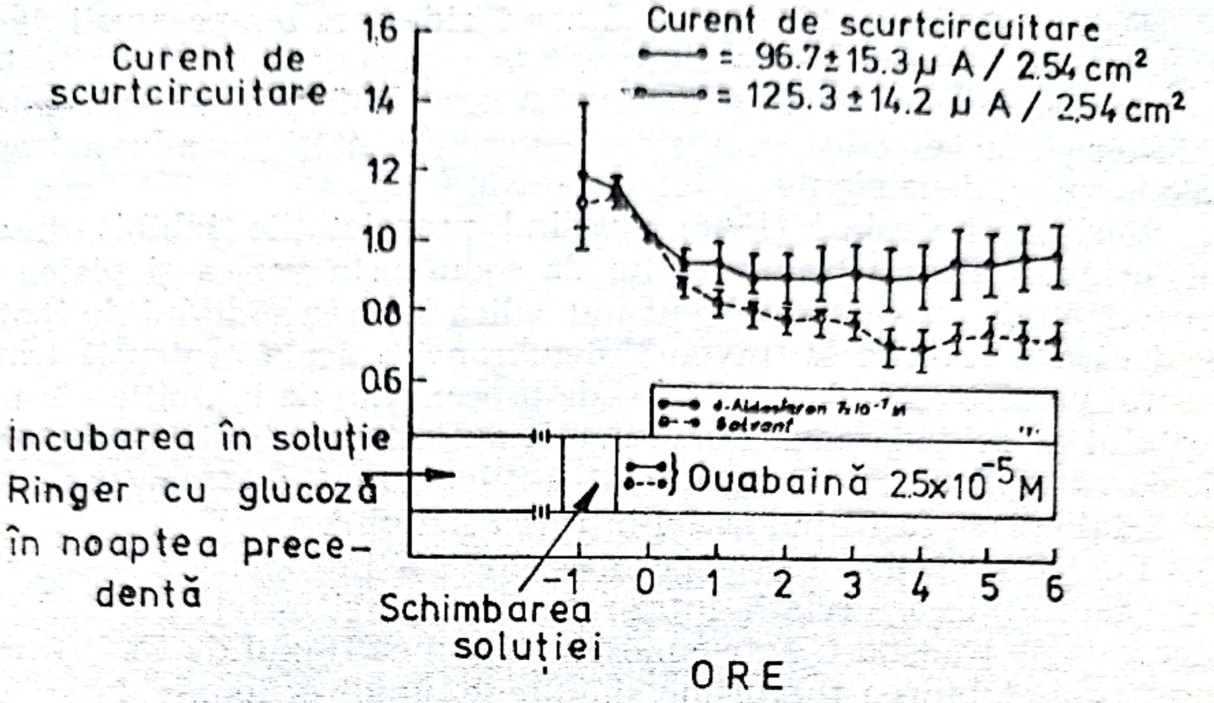



*Figura 53*

*Efectele ouabainei asupra vezicii de broască în depleţie steroidică şi după o tratare cu aldosteron.*

preparatul respectiv (Sharp şi colab. 1966). Prin analogie s-a tras concluzia că atît aldosteronul cît şi amfotericina B acţionează în acelaşi loc şi anume, la nivelul barierei de permeabilitate apicală.

Faptul că amfotericina B determină o semnificativă creştere a transportului de sodiu pe o jumătate dintr-o vezică de broască spoliată de substrat energetic, în timp ce aldosteronul nu produce nici o modificare pe cealaltă jumătate, îi determină pe Fanestil şi colab. (1968) să conchidă că cei doi agenţi nu sînt în egală măsură dependenţi de acelaşi substrat. Dealtfel, formarea activatorului sintezei proteice (ASP) nu este dependentă de substratul energetic. În acelaşi context este respinsă şi ipoteza că atît ASP cît şi amfotericina B ar avea o acţiune directă asupra permeabilităţii barierelor apicale.

Prezentîndu-şi argumentele teoretice în favoarea ipotezei permeazelor, Sharp şi colab. (1966) au arătat că transportul de sodiu este de obicei limitat de un flux anumit de intrare de-a lungul barierei mucoase cu permeabilitate saturabilă, iar concentraţia sodiului intracelular este menţinută la un nivel suficient de coborît prin eliminarea eficientă a acestui ion de către pompa situată în regiunea latero-bazală a membranei celulei tubulare. Orice mecanism care ar stimula pompa de sodiu rămîne ineficace în condiţiile în care gradientul de intrare al sodiului este incapabil să restabilească starea de steady-state între procesul de intrare şi ieşire.

Scanned with OKEN Scanner

Dalton și Shant (1967) au arătat că ridicarea temperaturii de la 8° la 20°C este însoțită de o creștere a transportului activ prin vezica de broască, iar aldosteronul facilitează acest efect. Se atribuie astfel aldosteronului, efectul de creștere a premeabilității membranei apicale la sodiu, dependente de temperatură.

Ehrlich și Crabbé (1968) studiind proprietățile inhibitorii ale amiloridului asupra transportului de sodiu prin vezica și pielea de broască au dedus că acest agent împiedică legarea sodiului de ipoteticul cărăuș specific la nivelul membranei apicale. Întrucît tratamentul prealabil cu aldosteron scade procentajul de inhibiție a transportului de sodiu produs de amilorid, autorii sus-citați au tras concluzia că ASP crește densitatea cărăușilor specifici (permeazelor) la rebordul apical, facilitînd astfel intrarea sodiului.

Pentru a susține teoria permeazelor s-a introdus un test fiziologic care utilizează relația între rata fluxului și forțele implicate în procesele de transport. Este cunoscut faptul că fluxul de $Na^+$ (f) măsurat prin stabilirea fluxurilor simultane, unidirecționale de $^{22}Na$ și $^{24}Na$ poate fi indus de anumite forțe diriguitoase prin modificarea ecuației lui Kedem și Essig (1965) ;

$$R \cdot T = X_{ec} IEX_t + X_m$$

$R$ = constanta de presiune
$T$ = temperatura absolută
$X_{ec}$ = diferența de potențial electrochimic al $Na^+$
$X_t$ = centrii tuturor tipurilor ce creează flux transepitelial în transportul sodiului.
$X_m$ = activitatea pompei de $Na^+$.

Dacă mediul în care se găsește vezica izolată de broască conține $Na^+$ în cantitate de 115 mEq/l și diferența de potențial este clampată la zero, aldosteronul crește totuși fluxul de sodiu în proporție de 52%, indicînd stimularea pompei de sodiu (Porter și colab. 1964). Acest efect ar putea fi atribuit acțiunii de la nivelul feței apicale a celulei tubulare, avînd ca efect creșterea concentrației sodiului intracelular ca urmare a stimulării pompei.

Intervenția aldosteronului în activitatea pompei de sodiu independent de efectele sale asupra permeabilității membranare au fost sugerate și de rezultatele obținute la nivelul altor țesuturi care au pompa dispusă simetric în membrana celulară. Administrarea mineralocorticoizilor induce scăderea concentrației sodiului intracelular la nivelul ficatului, inimii, mușchiului scheletic și hematiilor, iar adăugarea simultană a spironolactonelor diminuă acest efect în ficat, inimă, eritrocite (Losert și colab., 1964). Rezultate similare au fost

Scanned with OKEN Scanner

obţinute pe culturi celulare de carcinom uman, unde adăugarea de $2{,}8\times10^{-8}$M aldosteron scade conţinutul în sodiu de la $33{,}1\pm1{,}2$ la $29{,}4\pm1{,}10$ mEq/kg greutate celulară. Deşi efectul este redus din punct de vedere cantitativ, el are semnificaţie statistică şi exprimă acţiunea ASP în expulzia $Na^+$ şi nu în intrarea sa în celulă (Richards şi colab., 1966).

## SISTEMUL RENINĂ ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON

### ROLUL SRA ÎN CONTROLUL SECREŢIEI DE ALDOSTERON

Din fiziologia clasică este cunoscut faptul că secreţia de aldosteron este reglată atît prin mecanisme nervoase cît şi umorale. Mecanismul nervos nu este indispensabil întrucît transplantarea glandei în regiunea cervicală este compatibilă cu viaţa pentru o perioadă îndelungată de timp (Levy şi Blalock, 1939).

Primele semnalări de existenţă a unui mecanism umoral, altul decît cel dependent de hormonul adenocorticotrop hipofizar sau modificarea concentraţiei electroliţilor plasmatici, în controlul secreţiei de aldosteron, au fost realizate prin studii de circulaţie încrucişată la cîine şi oaie. Yankopoulos şi colab. (1956) au comunicat că perfuzia unui cîine cu sînge de la un donator (fig. 54) cu hiperaldosteronism secundar ca urmare a constricţiei venei cave, determină o creştere marcată a secreţiei de aldosteron (fig. 55). Într-un astfel de experiment nu sînt implicate nici variaţii ale $Na^+$ sau $K^+$ şi nici secreţia de ACTH. Există deci un alt mecanism de stimulare primară a suprarenalei în secreţia de aldosteron, iar Davis (1959) propune pentru acest agent umoral prevăzut cu proprietăţi de hormon denumirea de hormon eliberator de aldosteron (ASH).

Existau deja dovezi că între rinichi şi glanda corticosuprarenală sînt stabilite interrelaţii funcţionale. Astfel în 1951, Deane şi Masson publicaseră că injectarea de extract parţial purificat de rinichi homolog produce lărgirea zonei glomerulate la şobolan, iar Pasqualino şi Bourne (1958) au observat hipertrofia aceleiaşi arii la cîteva zile după constricţia unilaterală a arterei renale.

Hartroft şi Hartroft (1953) descriu o hipergranulare a celulelor juxtaglomerulare renale la şobolani ţinuţi la regim hiposodat, iar Danihue şi Robertson (1957) găsesc o relaţie de invers proporţionalitate între doza de DOCA administrată şi gradul de granularitate a celulelor juxtaglomerulare.

Scanned with OKEN Scanner

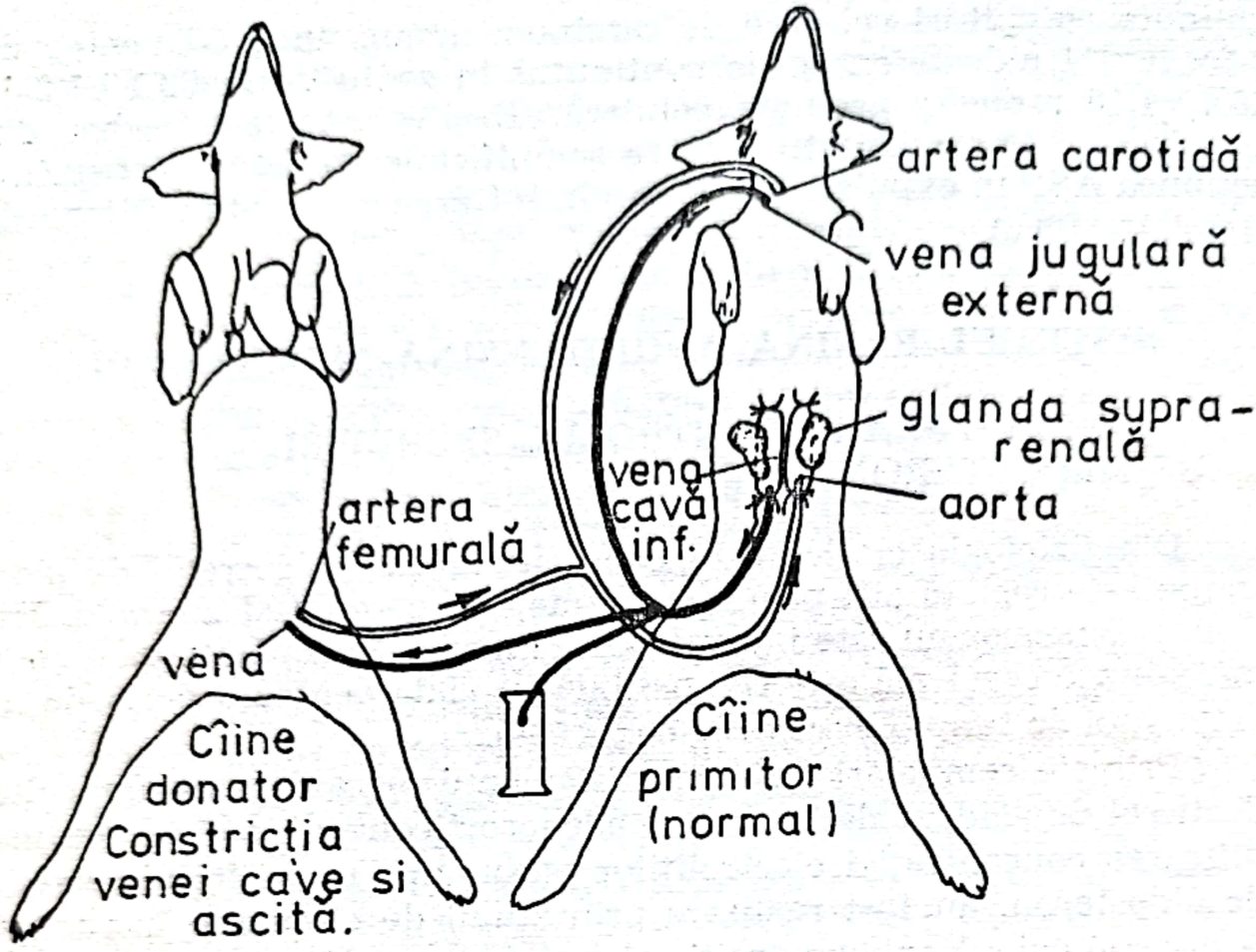



*Figura 54*
*Realizarea circulației încrucișate între cîinele cu hiperaldosteronism secundar și glanda suprarenală a unui cîine normal. (Yankopoulas și colab. 1959).*

Realizînd o sinteză a datelor proprii cu a celor din literatura de specialitate, Tobian (1960) arată că s-a acumulat o multitudine de date în ceea ce privește interrelațiile funcționale între gradul de granularitate a celulelor juxtaglomerulare, conținutul în renină și zona glomerulată corticosuprarenaliană.

În condițiile precizării că în reglarea secreției de aldosteron intervine și un alt factor umoral, cercetările ulterioare au fost îndreptate în direcția determinării organului ce secretă HSA. S-au utilizat metode clasice de ablație a unui organ și de urmărire a secreției de aldosteron. În acest sens s-au extirpat hipotalamusul și diferite alte zone cerebrale, hipofiza anterioară, epifiza, ficatul și rinichii. De asemenea s-a cercetat secreția de aldosteron în condițiile injectării de diverse substanțe sintetice sau produse biologice, cum ar fi : angiotensina II (Carpenter și colab. 1961 ; Ganong și colab., 1962), limfă (Higgins și colab., 1964) și urină (Mulrow și colab., 1959).

Scanned with OKEN Scanner

Farrel (1959) a propus glanda pineală ca formaţiune ce eliberează factorul stimulator al secreţiei de aldosteron şi îl numeşte adrenoglomerulotrophină. Dealtfel, acest cercetător arătase că extractul de pineală induce o puternică secreţie de aldosteron dar în acelaşi timp stimulează şi producţia de cortizol, însă în măsură mult mai mică. Dirijîndu-se cercetările spre studii colorimetrice, cromatografice şi fluorimetrice s-a ajuns la concluzia că principiul activ din extractul epifizar este o 1 metil-6 metoxi — 1, 2, 3, 4 — tetrahidro-2 carbolină. Reluate studiile şi de alţi cercetători, nu au fost confirmate (Davis, 1962 ; Blair-West şi colab., 1963 ; Mulrow şi colab. 1963) aşa încît au fost încercate alte modele experimentale.

Davis şi colab. (1961), Mulrow şi Ganong (1961) au utilizat în experimentele lor animale hipofizectomizate pentru a înlătura efectele ACTH-ului care ar fi secretat în cantitate mare în condiţiile stresului de canulare a venei suprarenale. S-a observat astfel, că hemoragia acută (fig. 56), depleţia sodată, constricţia venei cave inferioare şi mai ales injectarea de extract de rinichi, cresc nivelul secreţiei de aldosteron a corticosuprarenalei. Deci în condiţiile în care extirpări encefalice, ale hipofizei, pinealei şi ficatului nu modifică secreţia de aldosteron apar dovezi indirecte care evidenţiază originea renală a HSA.

În aceeaşi perioadă Genest şi colab. (1960) au publicat date în care evidenţiau o excreţie crescută de aldosteron după injecţia de angiotensină II la om, iar Laragh şi colab. (1960) găsesc o secreţie crescută de aldosteron de către glanda corticosuprarenală ca urmare a perfuziei cu angiotensină II sintetică. Aceste date au îndreptat cu precădere atenţia către rinichi, ca sediu de secreţie a HSA. Fracţionarea extractului renal cu ajutorul sulfatului de amoniu a permis să se precizeze că două dintre acestea sînt cele mai active în stimularea secreţiei de aldosteron cît şi ca efect presor. Ele se detaşează la tratare cu soluţii 1,7 şi 2,5 M de sulfat de amoniu şi corespund fracţiilor care conţin mari cantităţi de renină. Dealtfel, încălzirea lor la 80°C timp de 10 minute, determină denaturarea reninei aşa încît aceste fracţii nu mai prezintă nici activitatea presoare şi nici efect steroidogenetic. Se ajunge astfel la concluzia că HSA nu este altceva decît renina, iar agentul stimulator al secreţiei de aldosteron, din experienţele de circulaţie încrucişată prezentate mai sus, se confundă cu angiotensină II, principiul activ al sistemului.

## SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ, FACTOR PRIMAR DE STIMULARE A SECREŢIEI DE ALDOSTERON

Perioada imediat următoare descoperirii naturii HSA este caracterizată printr-o avalanşă de date care probează veridicitatea consta-



Scanned with OKEN Scanner

tărilor respective. Administrarea de angiotensină II sintetică (Carpenter şi colab. 1961) sau de extract renal crud determină un puternic efect de stimulare a secreţiei de aldosteron şi o foarte uşoară influenţare a formării de glucocorticoizi (Davis şi col. 1961). Un efect

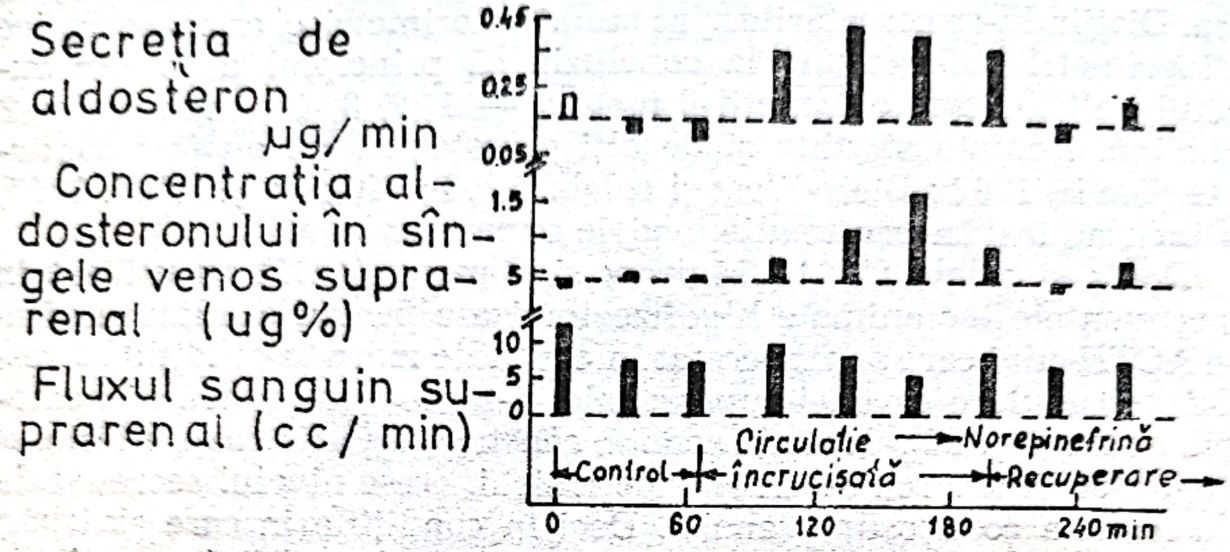



*Figura 55*

*Secreţia de aldosteron a glandei suprarenale izolate în condiţiile perfuziei animalului normal cu sînge de la donator cu hiperaldosteronism (Yankopoulas şi colab., 1959).*

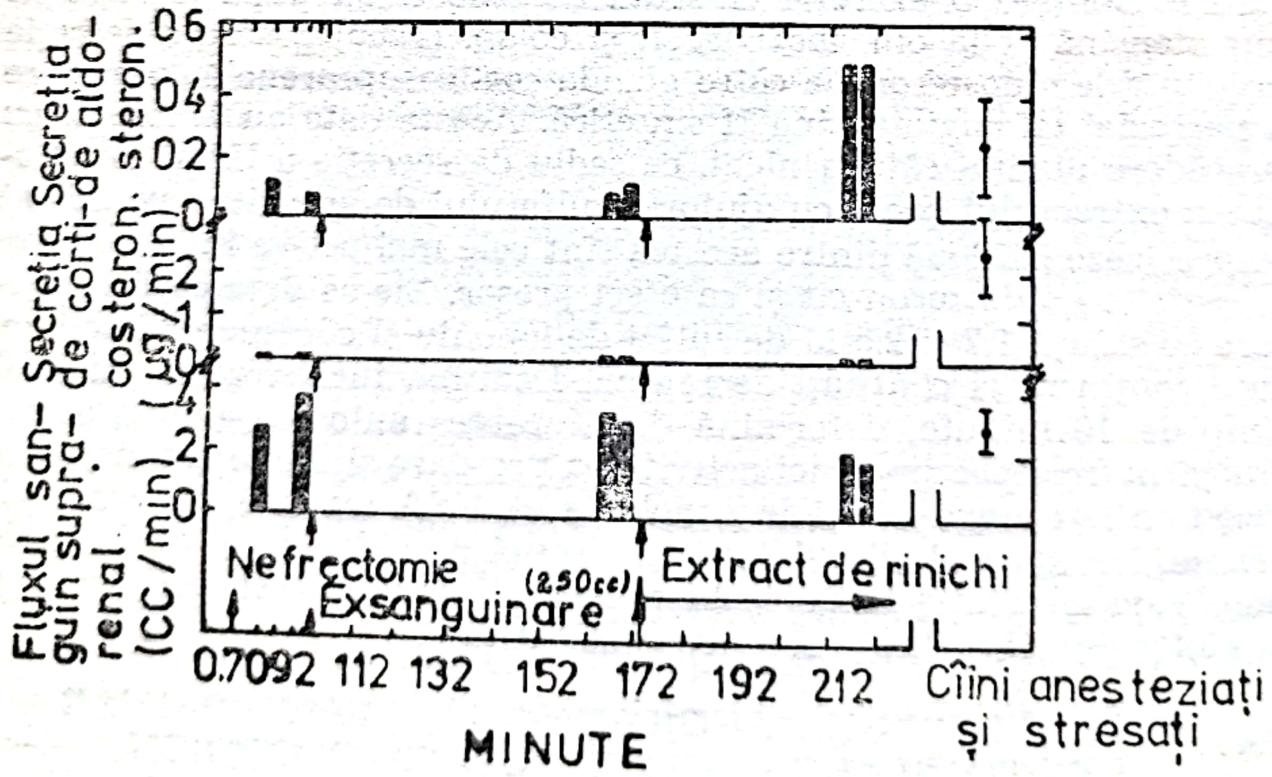



*Figura 56*

*Efectele hemoragiei şi injecţiei de extract de rinichi la cîinele nefrectomizat şi hipofizectomizat (Davis şi colab., 1961).*

selectiv steroidogenetic al reninei privind secreţia de aldosteron a fost de asemenea observat atît la mamifere cît şi la vertebratele inferioare (Johnston şi colab., 1967). Efectul de stimulare a sintezei de corticoizi ca răspuns la administrarea de angiotensină II este diferit faţă de acţiunea ACTH-ului. Astfel, mici cantităţi de hormon corticotrop hipofizar induc o creştere marcată a eliberării de 17-hidroxicorticoizi dar au efect considerabil mai scăzut asupra secreţiei de aldosteron (Mulrow şi Ganong, 1961) (fig. 57).

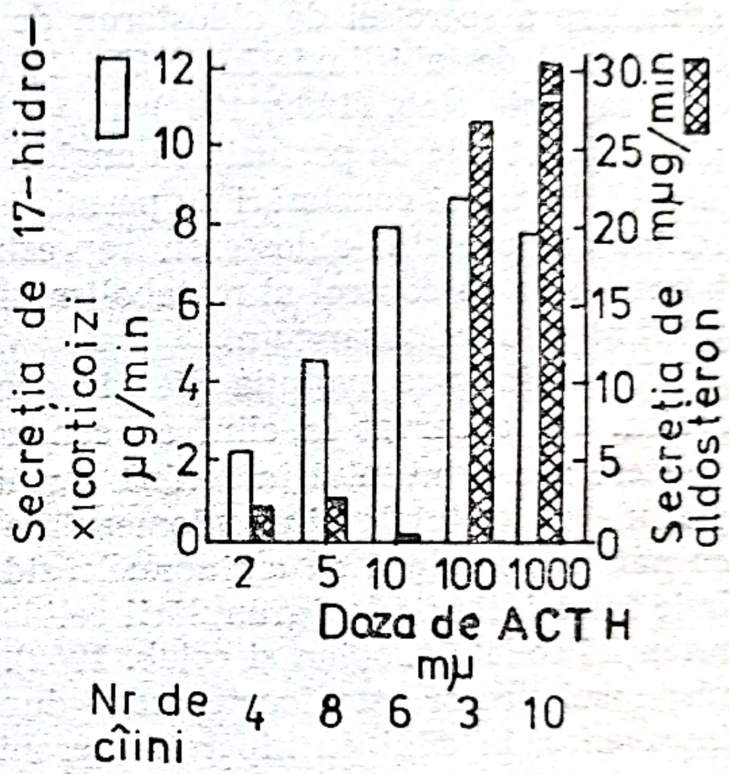



*Figura 57*

*Secreţia de aldosteron şi 17-hidroxicorticoizi la cîinii trataţi cu ACTH (după Mulrow şi Ganong, 1961).*

Faptul însă că angiotensina II determină creşterea secreţiei mai multor steroizi suprarenali sugerează că acest peptid are un efect de stimulare a stadiilor incipiente ale steroidogenezei (Müller, 1971).

Pentru a se elucida natura exactă a acţiunii SRA la nivelul cortexului suprarenal s-au întreprins studii metabolice după administrarea $H^3$-Ang II. Astfel, injectarea acestui compus intravenos este urmată de o creştere a radioactivităţii mai ales a suprarenalei iar mobilitatea electroforetică a substanţei radioactive din glanda respectivă este identică cu a angiotensinei II (Bumpus şi colab. 1964).

În aceeaşi perioadă Davis şi Ganong şi colab. (1962) au demonstrat efectul direct de stimulare a biosintezei aldosteronului de către angiotensina II la nivel corticosuprarenal prin perfuzia suprarenalei izolate, pentru ca Müller (1971) să confirme aceste date prin experienţe in vitro, pe ţesut suprarenalian. S-au adăugat apoi dovezi in-

directe de participare nemijlocită a rinichiului la adaptarea secreţiei de aldosteron. La animale cu hiperaldosteronism secundar ca urmare a depleţiei cronice de sodiu, a constricţiei cronice a venei cave inferioare la nivel toracic şi insuficienţă cardiacă, extirparea rinichiului determină o scădere marcată a secreţiei de aldosteron în timp ce administrarea de extract renal la aceste animale induce o creştere selectivă a secreţiei de aldosteron (Davis, 1961 ; 1964).

Deşi Blair-West şi colab. (1962) au arătat că în procesul de stimulare a secreţiei de aldosteron de către angiotensina II apare fenomenul de tahifilaxie între 3 şi 10 ore, Urquhart şi colab. (1963) şi Laragh şi colab. (1962, 1964) nu vorbesc de un astfel de fenomen nici după 11 zile de perfuzie cu angiotensină la cîine şi respectiv om. Aceste din urmă constatări au permis emiterea supoziţiei că sistemul renină angiotensină-aldosteron reprezintă un important mecanism homeostatic de control al metabolismului apei şi electroliţilor şi implicit al volumului sanguin.

Urmărindu-se evoluţia SRA în cursul stărilor de hiperaldosteronism s-a observat la cîini cu constricţia venei cave inferioare o creştere a conţinutului în renină a rinichiului, hiperplazie şi hipergranulare a celulelor juxtaglomerulare (Davis, 1962). Şi la şobolani cu nefroză, produsă cu aminonucleozid, s-a observat o strînsă corelaţie între intensitatea granulării celulelor juxtaglomerular şi gradul retenţiei sodate (Tobian şi colab. 1962). În acelaşi timp s-a arătat că răspunsul presor este foarte redus după injectarea angiotensinei II, intravenos, la cîini cu hiperaldosteronism secundar, ca urmare a constricţiei venei cave inferioare sau în depleţie sodată (Davis şi colab., 1962), ca dealtfel şi la animalele cu insuficienţă cardiacă ca urmare a unei fistule arterio-venoase (Davis şi colab., 1964). De asemenea, Laragh (1962) atrage atenţia asupra faptului că pacienţii cu ciroză hepatică răspund foarte puţin la injectarea de angiotensină II sintetică.

În favoarea supoziţiei că SRA intervine în reglarea secreţiei de aldosteron sînt şi datele publicate în urma studiilor cu anticorpi antirenină. Astfel, Hartroft (1963) a arătat că transferul pasiv al antiserului produs de injectarea preparatelor crude de renină la cîini în depleţie sodată, determină o creştere a excreţiei de sodiu.

Ganong şi colab. (1963) au găsit că atît stimularea secreţiei de aldosteron cît şi activitatea presoare sînt absente după injectarea preparatelor de renină incubate în prealabil cu plasmă omoloagă de la animale imunizate pentru renină.

Scanned with OKEN Scanner

Cele mai convingătoare argumente pentru demonstrarea interrelaţiilor dintre SRA-aldosteron au fost aduse în urma analizei nivelului reninei şi angiotensinei II în plasma obţinută din sîngele venos renal şi periferic sau limfă de la animalele cu hiperaldosteronism secundar.

Trebuie precizat că deşi literatura abundă în date privind intervenţia SRA în patogenia diverselor forme de hiperaldosteronism secundar, este dificil de interpretat exact rolul acestui sistem în homeostazia aldosteronului la om.

Introducerea tehnicilor radioimunologice de dozare a aldosteronului şi a angiotensinei II a făcut posibilă iniţierea unor studii de fiziologie comparată a sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Davis şi colab. (1971) bazîndu-se pe datele care sugerează intervenţia SRA în controlul secreţiei de aldosteron la mamiferele primitive şi la vertebratele inferioare, înaintează ideea importanţei acestui sistem în homeostazia hidroelectrolitică umană.

La scurt timp după descoperirea SRA-aldosteron s-a sugerat funcţionarea sa prin mecanism de feedback negativ (fig. 58). Oricare ar fi mecanismul de eliberare al reninei, aceasta ajungînd în plasmă, iniţiază lanţul proceselor enzimatice generatoare de angiotensină II. Angiotensina II acţionează direct la nivelul zonei glomerulate stimulînd biosinteza aldosteronului. Imediat, se observă o creştere a secreţiei de cortizol şi corticosteron, efect contracarat de intervenţia hipofizei anterioare cu scopul de a restabili nivelul normal al glucocorticoizilor plasmatici (Binnion şi colab. 1965). Existenţa acestui mecanism de feed-back negativ este probată şi de faptul că în hiperaldosteronismul secundar, output-ul glucocorticoizilor este normal în timp ce nivelul crescut al aldosteronului plasmatic este rezultatul prezenţei angiotensinei II în concentraţie ridicată. Nu trebuie exclus nici faptul că în anumite forme de hiperaldosteronism secundar, nivelul crescut al aldosteronului este rezultatul scăderii ratei sale de metabolizare (Davis şi colab., 1965).

Ficatul fiind principalul loc de metabolizare al aldosteronului este lesne de înţeles că va putea degrada o cantitate mai mare sau mai mică de hormon în funcţie de fluxul său sanguin.

Astfel prin schimbarea poziţiei din decubitus dorsal în picioare, fluxul sanguin hepatic scade cu aproximativ 50% (Culbertson şi colab., 1951) aşa încît rata de metabolizare al aldosteronului se înjumătăţeşte şi deci nivelul său plasmatic se dublează (Bougas şi colab., 1964). În anumite circumstanţe clinice şi în unele situaţii experimentale, rata metabolismului aldosteronului este redusă avînd ca rezultat creşterea concentraţiei plasmatice a aldosteronului. Este vorba de hemoragii acute şi insuficienţă cardiacă experimentală (Da-

Scanned with OKEN Scanner

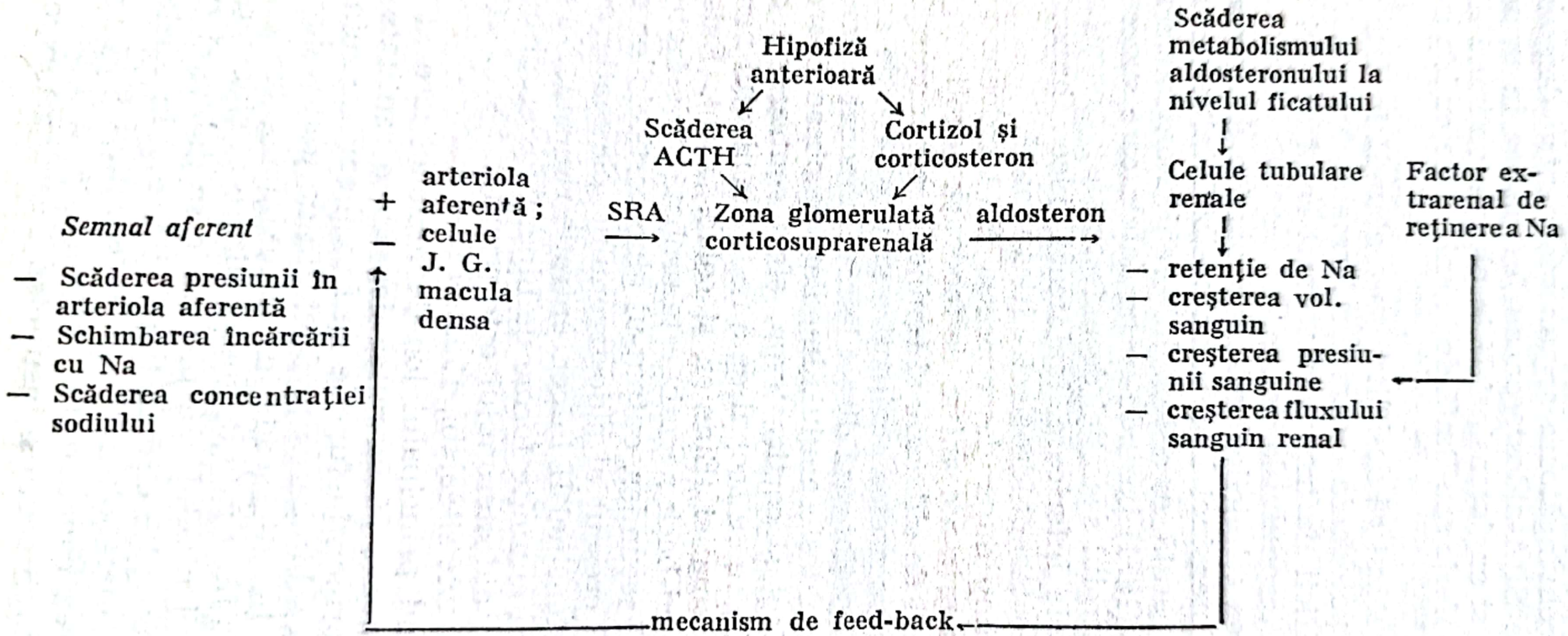



*Figura 58. Mecanismul de feed-back al sistemului renină-angiotensină aldosteron*

vis şi colab., 1965), congestie venoasă hepatică experimentală (Ayers şi colab., 1962), insuficienţă cardiacă decompensată la om (Camargo şi colab. 1965). Se poate remarca faptul că în toate aceste situaţii fluxul sanguin hepatic este redus şi nivelul de metabolizare pare să fie controlat de un sistem de flux limitat (Bougas şi colab., 1964, Davis şi colab., 1965).

Mecanismul prin care nivelul crescut al aldosteronului plasmatic are efect de feed-back negativ asupra eliberării de renină sau secreţiei de aldosteron a fost studiat de numeroşi cercetători. Se pare că aldosteronul nu acţionează direct asupra cortexului suprarenal (Davis, 1962 ; Ganong şi colab. 1962) sau asupra celulelor juxtaglomerulare (Geelhoed şi Vander, 1967). Injectarea de aldosteron în doze capabile să ridice puternic nivelul său plasmatic induce o scădere bruscă a fluxului de secreţie. Dar acest hormon acţionînd asupra tubului distal determină o reabsorbţie de sodiu dezvoltînd modificări cu efect indirect de scădere a secreţiei de aldosteron (Blair-West şi colab., 1967).

Retenţia de apă şi săruri minerale la nivelul rinichiului este dependentă de prezenţa unui factor adiţional care are acţiune sinergică cu aldosteronul. Acest factor a fost numit factor extrasuprarenal de retenţie a sodiului (Davis şi colab., 1964).

În aceste circumstanţe s-au iniţiat studii în vederea elucidării intervenţiei diverşilor factori intricaţi în mecanismul de reglare a secreţiei de aldosteron.

## INTERRELAŢII ÎNTRE VARIAŢIILE IONULUI DE SODIU ŞI ACTIVITATEA SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON ÎN DIFERITE CONDIŢII

Aspectul cel mai amplu urmărit l-a reprezentat implicaţia SRA în reglarea secreţiei de aldosteron în condiţiile depleţiei sodate. S-a pornit de la observaţiile lui Luetscher şi Axelrod (1954) care, măsurînd excreţia urinară a aldosteronului au observat o creştere a producţiei acestuia în condiţiile unei ingestii scăzute de sodiu. Aceste rezultate au fost probate la scurt timp de Hernando-Avendo şi colab. (1957) şi ulterior de Bartter şi colab. (1959), iar Davis (1967) a evidenţiat strînsa relaţie între secreţia de aldosteron şi depleţia sodată la cîine. Una dintre primele observaţii că rinichii joacă un important rol în reglarea producţiei de aldosteron în timpul depleţiei sodate a fost pusă în evidenţă la cîine la care nefrectomia determină o puternică scădere a secreţiei hormonului respectiv (fig. 59).

Informaţii mult mai specifice în acest sens au fost obţinute prin studiul nivelului reninei sau angiotensinei II — din plasmă în condiţiile unei ingestii scăzute de sodiu sau în depleţie sodată.

Scanned with OKEN Scanner

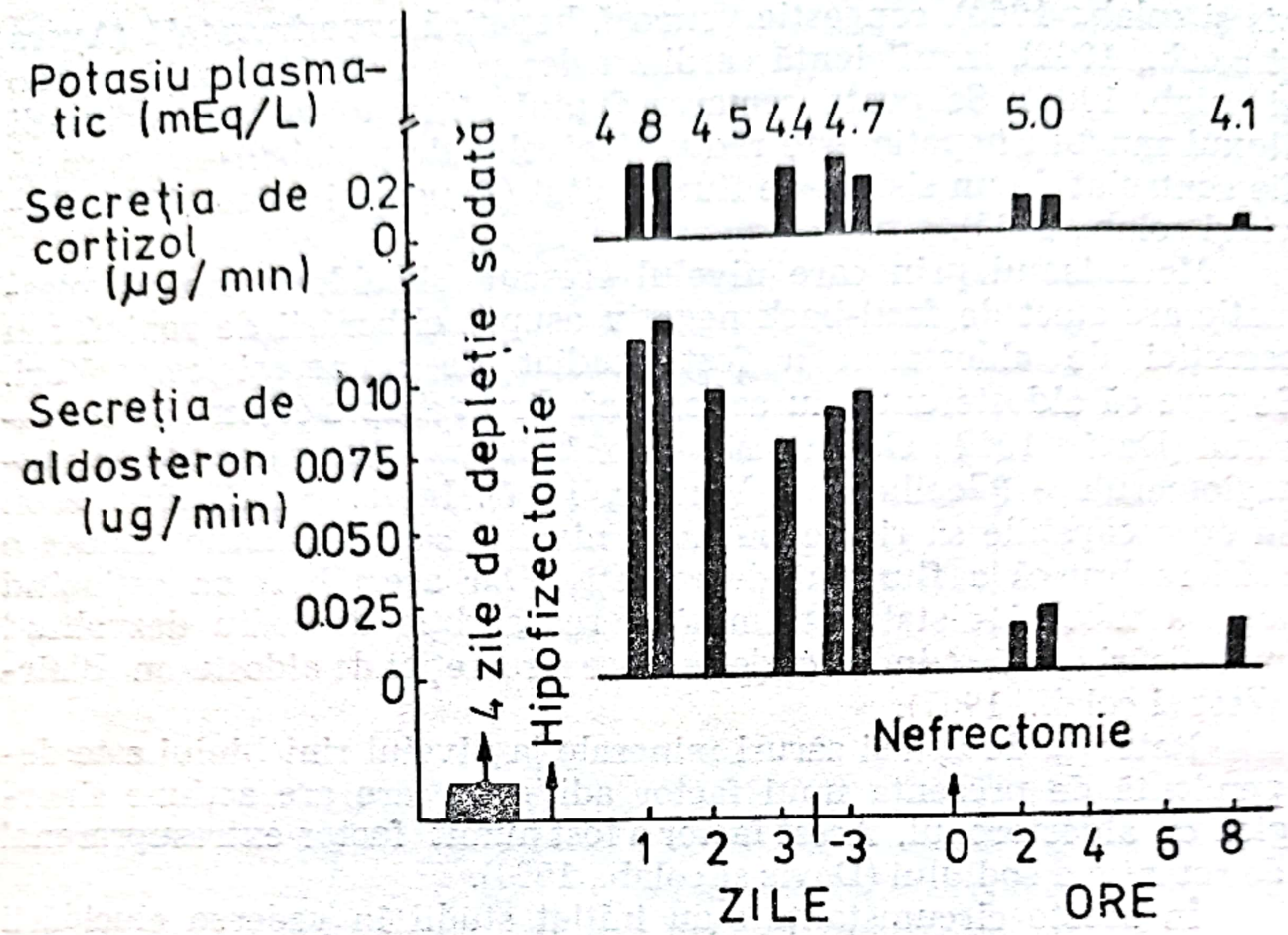



*Figura 59*

*Efectul nefrectomiei asupra secreției de aldosteron la câini în depleție sodată (după Davis și colab., 1966).*

Brown și colab. (1964) au pus în evidență o creștere semnificativă a concentrației reninei plasmatice la șase studenți în cursul privațiunii de sare. Din contra, administrarea de sodiu în cantitate mare, la subiecți normali, produce o scădere a concentrației plasmatice a reninei. Această corelație inversă între nivelul ARP și balanța sodată la om a fost confirmată ulterior de numeroase lucrări dintre care amintim pe acele ale lui Aida și colab. (1964), Fasciolo și colab. (1964), Veyrat și colab. (1964), Mulrow și colab. (1965). Aceeași corelație a fost remarcată și între valoarea angiotensinei II plasmatice și concentrația sodiului (Page și colab., 1967; Gocke și colab. 1968; Peart, 1968).

Binnion și colab. (1965) au găsit o activitate a reninei plasmatice crescută la câini în timpul depleției sodate, iar Brown și colab. (1966), Vander și Luciano (1967) au descris același efect după două ore de la administrarea fie a diureticelor mercuriale fie a clorotiazidei. Scăderea sodiului plasmatic la 101 mEq/l a indus o creștere de

patru ori a ARP după o zi și de opt ori într-a patra zi, în timp ce substratul reninei a rămas nemodificat (Binnion și colab., 1965).

Încercînd să precizeze etapa din lanțul biosintezei aldosteronului în care intervine scăderea concentrației plasmatice a sodiului, Bledsoe și colab. (1966) au arătat că toate modificările induse au loc înaintea formării desoxicorticosteronului. Davis și colab. (1968) au precizat că deficitul de sodiu influențează conversia corticosteronului în aldosteron, avînd de asemenea acțiune și în etapele inițiale dinaintea sintezei desoxicorticosteronului. După perfuzia intravenoasă cu angiotensină II sintetică, Davis și colab. (1968) au observat o creștere marcată a secreției de aldosteron la cîinele normal (fig. 60).

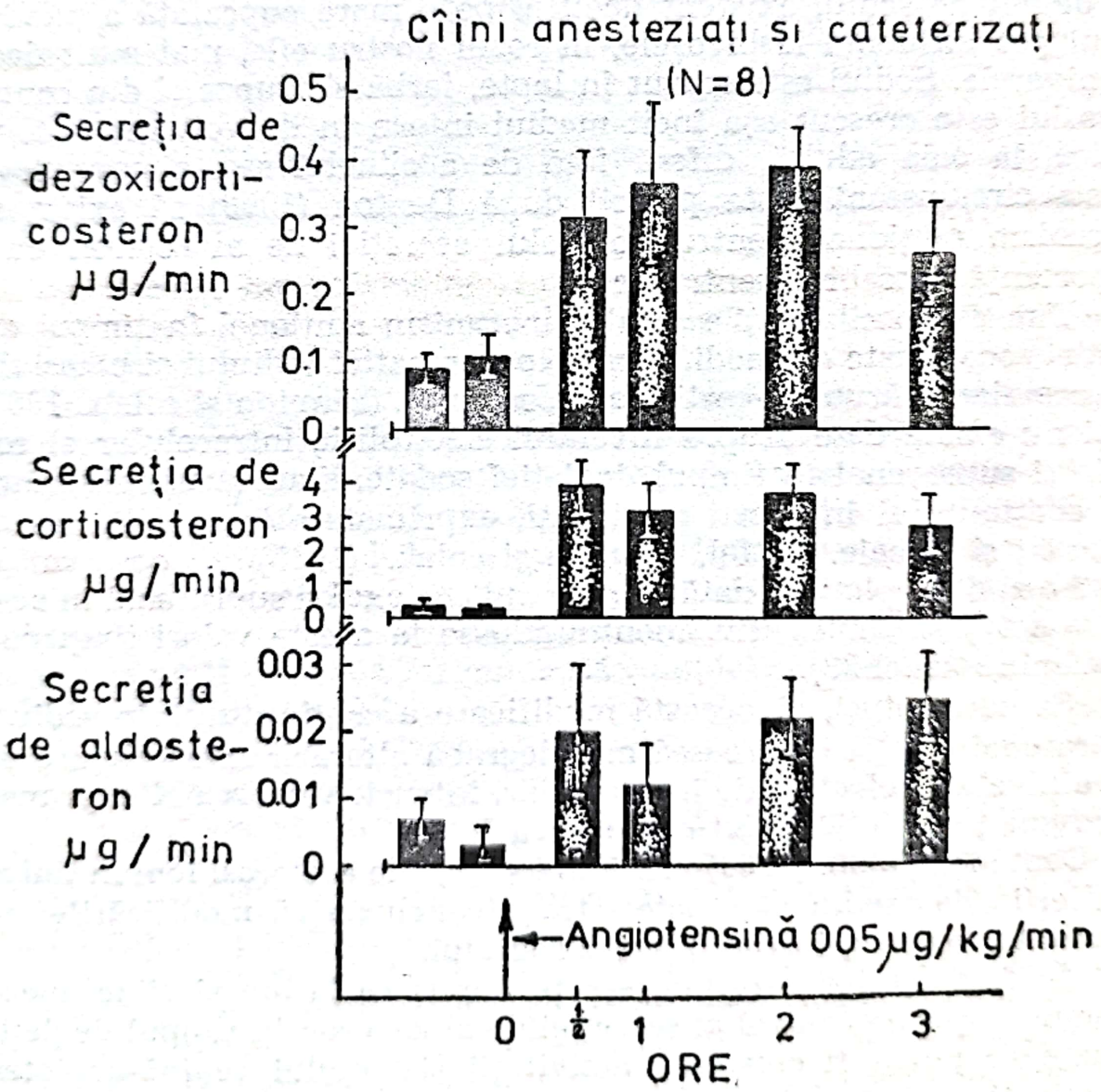



*Figura 60*
*Efectul perfuziei de angiotensina II asupra secreției de desoxicorticosteron, corticosteron, aldosteron (Davis și colab., 1968).*

Deşi în studii iniţiale, Blair-West şi colab. (1964) nu au pus în evidenţă nici un efect indus de nefrectomie asupra secreţiei de aldosteron la oaie, ulterior acelaşi grup a arătat că la oi hipofizectomizate şi în depleţie sodată, nefrectomia scade nivelul plasmatic al aldosteronului pînă la valoarea găsită la animalele cu nivel normal de sodiu (Blair-West şi colab., 1968). Acest efect nu este decelabil decît după 10—12 ore de la nefrectomie.

Se poate spune că deficienţa în sodiu ar reprezenta un important factor care să determine procesele cele mai rapide ce intervin în controlul mecanismelor de secreţie a aldosteronului (Denton, 1965). Totuşi, există anumite divergenţe în ceea ce priveşte mecanismul de control în funcţie de specie. Astfel, influenţa unui regim alimentar cu deficit de sodiu, existent dealtfel pe o mare suprafaţă a pămîntului pot influenţa ierbivorele, în cazul nostru oile, mai mult decît carnivorele. Sodiul este scăzut în lapte, iarbă şi frunze şi din contra potasiul este crescut aşa încît mediul intern în dezvoltarea ontogenetică, la oaia adultă, diferă faţă de a cîinelui sau a omului. În aceste circumstanţe este posibil după Denton (1969) să existe un mecanism adiţional pentru controlul secreţiei de aldosteron cu o importanţă deosebită pentru oaie.

Una din posibilităţile acestui mecanism adiţional în timpul depleţiei sodate este de modificare a concentraţiei sodiului şi potasiului intracelular apărută în corticala suprarenală (Binnion şi colab., 1965). Deşi nu există date asupra nivelului electrolitic intracelular al cortexului suprarenal în timpul depleţiei sodate, s-au făcut măsurători ale conţinutului în aceşti electroliţi, exprimat la ţesut solid atît la cîine cît şi la oaie. Astfel, Binnion şi colab. (1965) au observat că după o zi de depleţie sodată, conţinutul cortexului suprarenal în acest ion a scăzut semnificativ, menţinîndu-se la aceste valori timp de o săptămînă (tabel 32).

Se pare totuşi, că această modificare a conţinutului în sodiu a suprarenalei să se datorească mai degrabă alterării extracelulare decît a nivelului electrolitic intracelular, întrucît valoarea K exprimată în grame ţesut solid a fost nemodificată.

Denton şi colab. (1969) urmărind variaţiile acelorași ioni în timpul spolierii de sodiu la oaie, trage concluzia că modificările sînt rezultatul scăderii intracelulare a sodiului.

În faţa acestor rezultate s-a presupus că la om şi cîine, mecanismul major de control al secreţiei de aldosteron în timpul depleţiei sodate ar putea fi creşterea activităţii sistemului renină-angiotensină în timp ce la oaie cu aport scăzut de sodiu şi crescut în potasiu (normal pentru aceste animale) ar fi implicat un alt mecanism în care modificările electrolitice ar deţine rolul principal. Desigur pentru elu-

Scanned with OKEN Scanner

*Tabel 32*

**Modificarea conținutului în sodiu și potasiu plasmatic a glandei corticosuprarenale în timpul depleției sodate (Binnion și colab. 1965)**

| | Conținutul plasmatic mEq/l | | Conținutul în sodiu a gl. suprarenale mEq/100 g/țesut | Deficit net de Na (mEq) | Conținutul în K a glandei suprarenale mEq/100 g/țesut |
|---|---|---|---|---|---|
| | Na | K | | | |
| Câini martori | 142±0,6 | 3,8±0,1 | 27,7±1,3 | — | 42,1±1,4 |
| Câini după o zi de depleție sodată | 142±1,1 | 3,8±0,2 | 22,8±0,5 | 92 | 46,0±1,5 |
| Câini după patru zile de depleție sodată | 137±1,1 | 4,7±0,2 | 23,6±1,2 | 179 | 44,2±1,3 |

cidarea acestor mecanisme ar fi necesar un studiu dinamic al transportului de $Na^+$ și $K^+$ prin celulele corticosuprarenale, in vitro, legat de urmărirea biosintezei de aldosteron.

Inițiind studii mai aprofundate ale mecanismului secreției de aldosteron la oaia în depleție sodată, Denton și colab. (1968) relevă complexitatea naturii sistemului de control. Astfel se subliniază faptul că : 1) angiotensina II nu influențează secreția de aldosteron la animale cu deficit moderat în sodiu ; 2) lipsa frecventă a modificărilor în aceeași direcție a secreției de aldosteron și a activității reninei plasmatice care apar în cursul deficienței de sodiu și 3) perfuzia de angiotensină II sintetică nu mimează complet procesele de biosinteză induse de deficitul sodat.

În ultima perioadă de timp se atribuie un rol de importanță mai mică SRA în reglarea secreției de aldosteron la șobolan. Ori este știut că primele studii care au evidențiat interrelațiile funcționale dintre rinichi și glanda corticosuprarenală au fost efectuate pe această specie. Deane și Masson (1951) au arătat că injectarea de soluție de renină parțial purificată a produs o lărgire a zonei glomerulare a cortexului suprarenal. Hartroft și Hartroft (1953) au evidențiat o creștere a granularității celulelor juxtaglomerulare la șobolanul menținut la un regim cu un conținut sărac în sodiu. Ulterior s-a precizat că renina eliberată de către celulele juxtaglomerulare are o acțiune trofică asupra zonei glomerulare (Hartroft și colab., 1961; 1963), iar Tobian (1960) atrage atenția asupra interrelațiilor strînse între celulele juxtaglomerulare, renină și zona glomerulată.

Scanned with OKEN Scanner

Au fost aduse dovezi atît directe cît şi indirecte în sprijinul constatării nivelului crescut al activităţii reninei plasmatice la şobolanul în depleţie sodică. Astfel, Gross şi colab. (1965) utilizînd tehnica circulaţiei încrucişate a arătat că renina plasmatică creşte în cursul depleţiei sodate la şobolan. Dovezi indirecte au fost aduse de Robert şi Kaley (1964) care au pus în evidenţă o scădere a răspunsului presor al angiotensinei II la şobolani după patru zile de depleţie sodată. Davis şi colab. (1966) aduc dovezi directe în ceea ce priveşte interacţiunea dintre SRA şi aldosteron (figura 61).

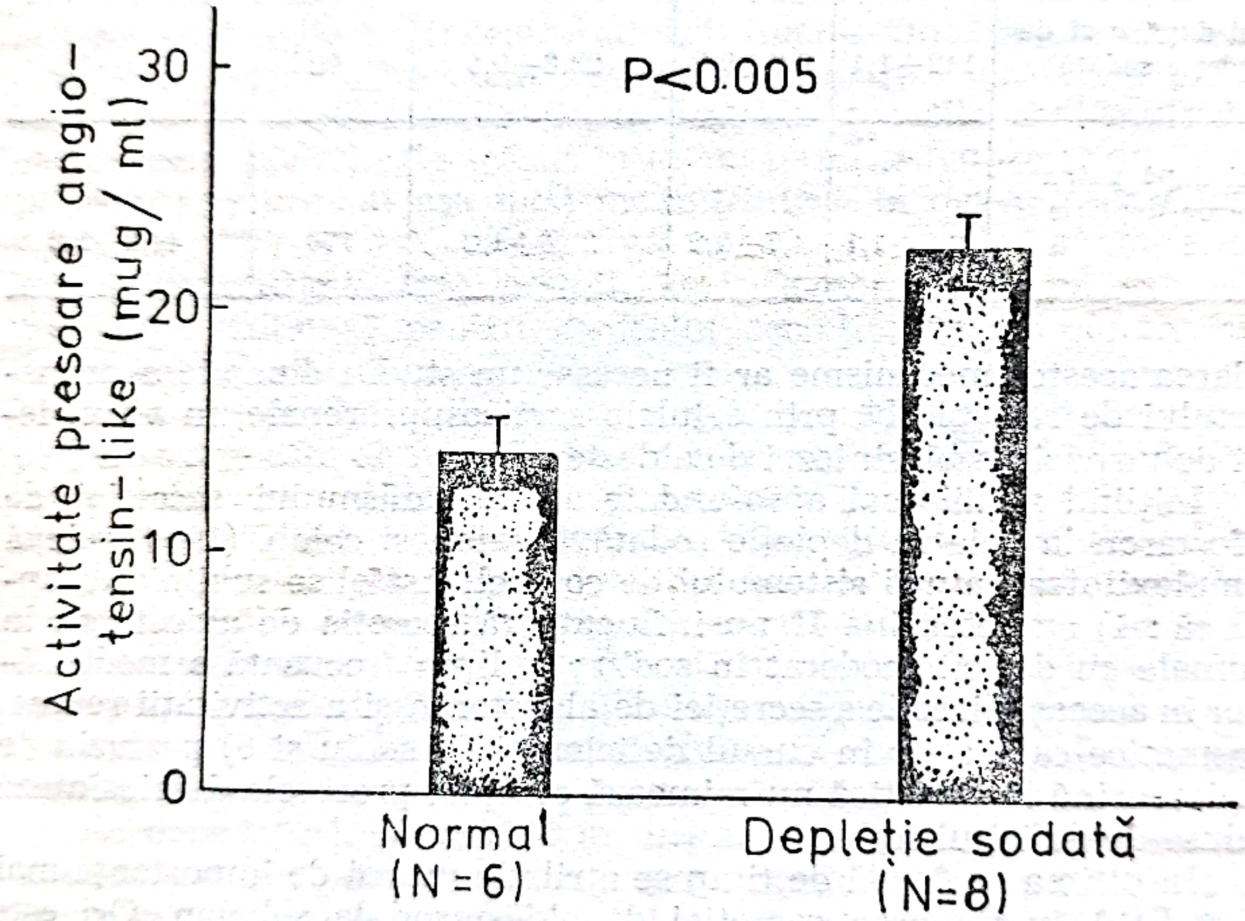



***Figura 61***
*Activitatea reninei plasmatice la şobolani în depleţie sodată.*

Urmărind producţia de aldosteron la un lot de şobolani nefrectomizaţi şi hipofizectomizaţi în timpul depleţiei sodate în paralel cu animale martor, Eilers şi Peterson (1964) au găsit o scădere a secreţiei de aldosteron la primul lot de animale. Marieb şi Mulrow (1964) au găsit că hipofizectomia asociată cu nefrectomia deprimă secreţia de aldosteron, iar perfuzia de angiotensină ridică nivelul secretor doar pînă la valorile normale, aşa încît în condiţiile depleţiei sodate octapeptidul ar juca un rol secundar în reglarea funcţiei mineralo-

Scanned with OKEN Scanner

corticoide a glandei suprarenale. Aceşti cercetători au observat că hipertrofia zonei glomerulate apare după zece zile de depleţie sodată a şobolanilor normali în timp ce perfuzia de angiotensină timp de 7—12 zile nu are nici un efect morfologic şi nici secretor asupra corticosuprarenalei. În acelaşi timp nu s-au descris nici efecte hipertensive. Aceste rezultate pun în evidenţă necesitatea existenţei unui anumit nivel al angiotensinemiei pentru a genera efectul respectiv. Dealtfel, Csanky, van der Wal şi de Weid (1968) au confirmat rezultatele lui Marieb şi Mulrow în ceea ce priveşte efectul depresor al hipofizectomiei asociată cu nefrectomia asupra elaborării de aldosteron prin experienţe in vitro.

În ceea ce priveşte efectele perfuziei cu angiotensină II sau renină asupra secreţiei de aldosteron la şobolan, rezultatele sînt împărţite. Glaz şi Sugar (1962) au găsit o creştere a sintezei aldosteronului la nivelul corticosuprarenalei animalelor injectate cu angiotensină II, iar Müller (1965) — descrie acelaşi efect in vitro, dar la doze mari de angiotensină. În timp ce Marieb şi Mulrow (1964) şi Singer şi colab. (1964) au găsit o creştere a producţiei de aldosteron după perfuzia cu angiotensină, Eilers şi Peterson (1964) şi Cade şi Perenich (1965) nu pot confirma aceste observaţii. Dufau şi Kliman (1968) atrag atenţia asupra faptului că angiotensina creşte secreţia de aldosteron în doze farmacologice suficient de largi în timp ce producţia de corticosteron rămîne nemodificată.

Kinson şi Singer (1968) au studiat efectele regimului cu restricţie sodată asupra răspunsului corticosuprarenal la angiotensină II şi ACTH după extirparea hipofizei şi rinichilor. În timp ce la animalele cu repleţie sodată, angiotensină II nu modifică semnificativ secreţia de aldosteron, la şobolani în depleţie sodică se produce o creştere semnificativă şi în acelaşi timp selectivă a secreţiei corticosuprarenalei în ceea ce priveşte aldosteronul întrucît producţia de corticosteron rămîne neschimbată. Este de semnalat faptul că sporirea secreţiei de aldosteron se produce chiar cînd efectele presoare sînt minime (în medie 26 mm Hg).

Urmărind rezultatul perfuziei de renină asupra funcţiei corticosuprarenalei atît Eilers şi Peterson (1964) cît şi Marieb şi Mulrow (1964) au arătat că aceasta este ineficace în ceea ce priveşte modificarea secreţiei de aldosteron. Cu toate acestea Deane şi Masson (1951) şi chiar Eilers şi Peterson (1964) au pus în evidenţă procese hipertrofice ale zonei glomerulate. Pe de altă parte, Singer şi colab. (1964) au găsit o creştere a reninei renale şi a secreţiei de aldosteron la şobolani cu hipertensiune renală experimentală iar mai recent Masson şi Travis (1968) au observat o triplare a secreţiei de aldosteron doar după o singură doză de renină (40 UG), administrată subcu-

Scanned with OKEN Scanner

tanat. În acest sens Masson și Travis sînt de părere că lipsa răspunsului corticosuprarenalei după injectarea intravenoasă a reninei ar fi rezultatul colapsului care urmează după efectul presor inițial. Datorită acestui fapt, fluxul sanguin al glandei suprarenale scade, împiedicînd răspunsul hipersecretor care ar trebui să apară.

Deși problema mecanismelor responsabile de hipersecreția de aldosteron în timpul depleției sodate la șobolan nu este rezolvată satisfăcător, majoritatea cercetătorilor sînt de acord asupra faptului că : 1) activitatea reninei plasmatice este elevată la șobolani în depleție sodată ; 2) atît angiotensina endogenă cît și acea sintetică cresc producția de aldosteron la șobolan.

Utilizarea anticorpilor antirenină la cîini a adus date în plus privind rolul SRA ca mediator al creșterii secreției de aldosteron în timpul depleției sodate (Ganong și colab., 1963). Hartroft (1963) a observat că transferul pasiv de antirenină crește ușor excreția renală de sodiu la cîini în depleție sodată.

Desigur, nu trebuie neglijați și alți factori care ar putea controla secreția de aldosteron în cursul depleției sodate. Dintre aceștia reținatenția nivelul plasmatic al sodiului, potasiului și hormonului adenocorticotrop hipofizar.

Pentru a putea concilia în oarecare măsură diferitele păreri în ceea ce privește mecanismele care intervin în secreția de aldosteron din cursul depleției sodate, ar trebui acceptată posibilitatea ca procedeele reglatoare să fie influențate prin interacțiunea diverșilor factori. O astfel de interacțiune ar putea fi expresia fiziologică a modificării sensibilității glandei corticosuprarenale la acțiunea specifică a unuia din cei patru factori implicați. În acest context se înscriu observațiile, in vitro, făcute de Kaplan și Bartter (1962), Müller (1967), Marusic și Mulrow (1967), Banukiewicz și colab. (1968), Haning și colab. (1970). Se ridică însă problema validității acestor procedee care desigur depinde de gradul de exactitate în reproducere a condițiilor fiziologice întrucît în marea majoritate a experiențelor stimulii efectori sînt cu mult în exces față de nivelul lor măsurat in vivo.

Utilizarea autotransplantului de suprarenală la oaie (Mc Donald și colab., 1958 ; Denton și colab., 1959) a permis administrarea locală a substanțelor care afectează secreția de aldosteron. Aceste tehnici, eliminînd esențialele reacții extrasuprarenale ca urmare a injectării diverselor substanțe și implicațiile recirculării prin suprarenală întrucît debitul sanguin în acest teritoriu este mic (cu toate că raportat la masa glandulară fluxul este ridicat), permite crearea de doze suficient de ridicate în țesutul respectiv. Acest model experimental a fost utilizat în special pentru urmărirea efectelor Ang II și ACTH.

Scanned with OKEN Scanner

Încărcarea cu sodiu reduce secreţia de aldosteron ca urmare a deprimării biosintezei sale (Banukiewicz şi colab., 1968). În aceleaşi condiţii răspunsul hipersecretor la angiotensină II este suprimat la cîine (Davis şi colab., 1969), la oaie (Blair-West şi colab. 1970) în timp ce la om efectul stimulator al drogului rămîne nealterat (Ames şi colab., 1965). Administrînd concomitent angiotensină II şi NaCl hipertonică, (în cantitate suficientă pentru a creşte nivelul său plasmatic cu 10 mEq/l în artera suprarenală la oaie), Blair-West şi colab. (1965) au obţinut un efect stimulator asupra secreţiei de aldosteron, mai mic decît dacă s-ar injecta angiotensina singură şi în aceeaşi doză. Această observaţie atrage atenţia asupra posibilului rol modulator al concentraţiei locale a sodiului privind efectul angiotensinei II. Supraîncărcarea cu sodiu nu modifică numai acţiunea Ang II întrucît în acelaşi timp se produc variaţii ale nivelului plasmatic al K şi implicit în celulele cortexului suprarenal. Dealtfel, rolul potasiului în biosinteza aldosteronului este mult mai complex decît interpretarea implicaţiilor directe ale nivelului său plasmatic asupra zonei glomerulare. Hipokaliemia la pacienţii cu hiperaldosteronism primar poate aduce secreţia aldosteronului la valori normale (Slaton şi colab., 1969), în timp ce la subiecţi normali în depleţie sodată scăderea producţiei de aldosteron în urma spolierii de potasiu nu este aşa marcată (Brunner şi colab., 1970). Aceste diferenţe ar putea fi atribuite stimulării producţiei de renină deşi Blair-West şi colab. (1974) au arătat că hipokaliemia severă poate aboli răspunsul cortexului suprarenal faţă de depleţia soldată chiar dacă nivelul plasmatic al angiotensinei este foarte ridicat.

Este cunoscut faptul că secreţia de aldosteron la animalele normale se datoreşte biosintezei sale continue aşa încît creşterea ratei sale de eliberare trebuie să fie interpretată ca o creştere a producţiei glandulare. Este clar atunci că mecanismul biosintetic are un timp de răspuns scurt. Perfuzia de angiotensină II, KCl şi ACTH în sîngele arterei suprarenale, la oaie sau cîine, determină creşterea secreţiei de aldosteron doar după un minut (Blair-West şi colab., 1962 ; Ganong şi colab. 1962) şi atinge un maximum după 9—15 minute. Acest răspuns rapid, în ciuda faptului că hormonul se găseşte în mică cantitate sub formă de rezerve suprarenale, se poate explica prin faptul că echipamentul enzimatic necesar sintezei este prezent, fiind capabil să elaboreze mari cantităţi de aldosteron din precursorii iniţiali, cum ar fi colesterolul, întrucît locul comun de acţiune a celor trei stimuli este etapa colesterol-pregnenolon.

Posibilitatea de răspuns la perfuzia continuă de angiotensină este variabilă. Suprarenala de om poate rămîne sensibilă la perfuzia continuă de angiotensină II timp de cîteva zile (Ames şi colab., 1965).

Scanned with OKEN Scanner

La fel şi cîinele poate să secrete cantităţi ridicate de aldosteron ca urmare a perfuziei de angiotensină timp de mai multe zile (Urquhart şi colab., 1963) în timp ce la animalele hipofizectomizate şi în depleţie sodată creşterea este tranzitorie (Davis şi colab. 1969).

Blair-West şi colab. (1963) au obţinut o creştere a secreţiei de aldosteron ca urmare a perfuziei de angiotensină la oaie doar timp de opt ore şi din contra efecte inverse prin scăderea concentraţiei potasiului. Efecte tranzitorii, similare, au fost obţinute şi prin injectarea directă a angiotensinei în artera suprarenală în absenţa modificării potasiului plasmatic. La şobolan efectul de stimulare este mai persistent ca urmare a dozelor mari de renină sau angiotensină, însă apare şi un fenomen de pierdere a sodiului în aceste circumstanţe (Masson şi Travis, 1968 ; Dufau şi Kliman, 1968).

Trebuie remarcat că în toate aceste studii de perfuzie prelungită a angiotensinei II, efectul presor a fost susţinut sau chiar intensificat, de asemenea că perfuzia prelungită cu ACTH nu produce o creştere susţinută a nivelului de aldosteron.

În urma studiilor in vivo şi in vitro privind intervenţia acestor factori în mecanismul de sinteză al aldosteronului la şobolan (Müller 1971) şi oaie (Blair-West şi colab., 1972) s-a propus un model de biosinteză (fig. 62).

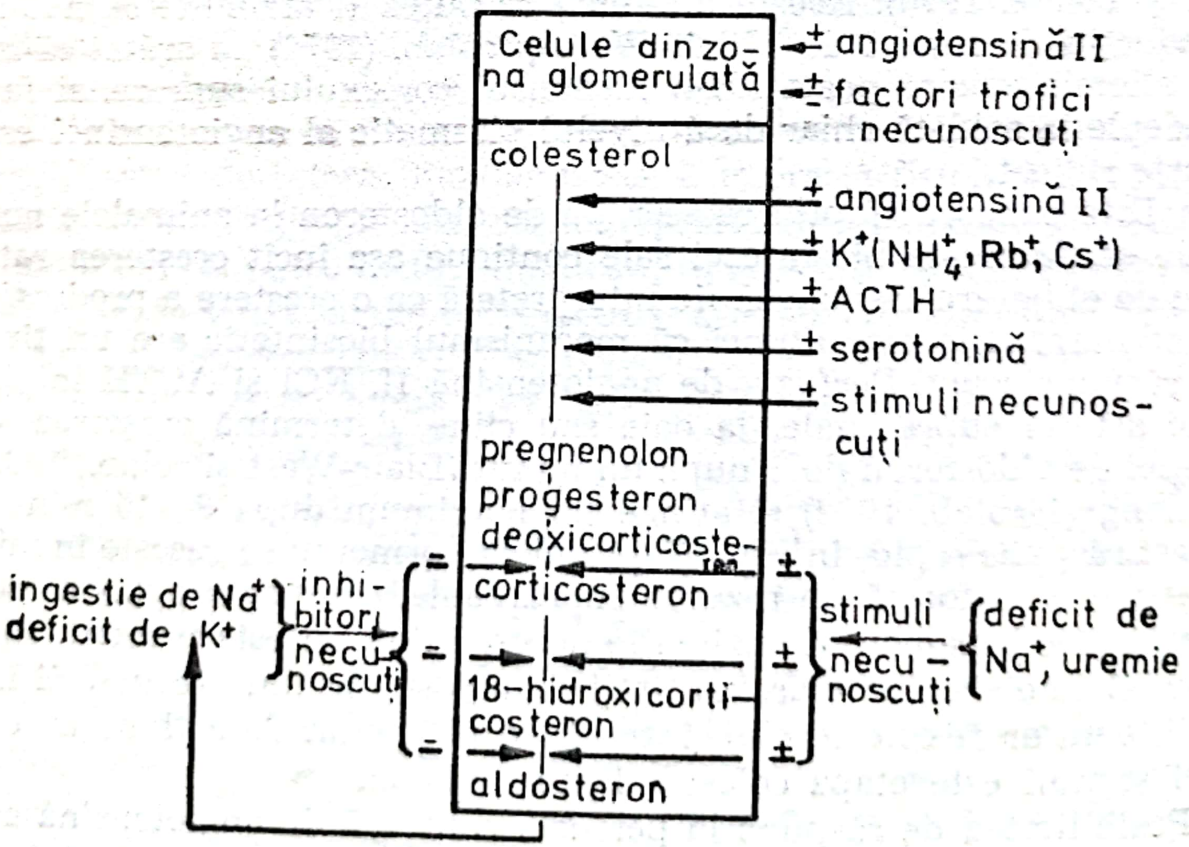



*Figura 62*
*Reglarea secreţiei de aldosteron la şobolan (Müller, 1971).*

În timp ce ACTH-ul, angiotensina II şi potasiul stimulează etapele iniţiale ale biosintezei, tratamentul prelungit cu renină poate stimula şi etapele de la sfîrşitul lanţului (Aquilera şi Marusic, 1971). Se pare că angiotensina II ar favoriza încorporarea acetatului-activ în etapele iniţiale (Lommer şi Wolff, 1966). Creşterea potasiului favorizează 11-hidroxilarea producînd corticosteron din desoxicorticosteron (Burwell şi colab., 1969).

De asemenea, prin studii in vivo (Boyd şi colab., 1971) şi in vitro (Haning şi colab., 1970) s-a pus în evidenţă că potasiul în concentraţie crescută stimulează şi ultimele etape ale procesului de biosinteză a aldosteronului. Desigur există încă multe semne de întrebare în ceea ce priveşte mecanismul de secreţie al aldosteronului în condiţiile arătate. Una dintre acestea ar pune sub rezervă specificitatea răspunsului corticosteroid. Variaţiile sanguine ale angiotensinei II, potasiului sau sodiului afectează secreţia aldosteronului şi doar în mică măsură glicocorticoizii. ACTH-ul nu prezintă această specificitate, dar el pare să acţioneze în timpul acelorași etape ca angiotensina şi potasiul. Este puţin probabil ca specificitatea pentru aldosteron să fie rezultatul unui mecanism inhibitor prin feed-back asupra eliberării de ACTH, ci mai degrabă este posibil ca receptorii celulelor zonei glomerulare să aibă o afinitate mai ridicată pentru angiotensină II decît pentru ACTH (Blair-West şi colab., 1970; Müller, 1971). Avînd în vedere rezultatele publicate de Davis (1962) şi Ganong şi colab. (1962) pe cîini hipofizectomizaţi şi ale lui Bledsoe şi colab. (1966) la oameni trataţi cu dexametazonă, creşterea secreţiei de corticosteron rezultată ca urmare a nivelului crescut al angiotensinei II, a depleţiei de sodiu, ar fi parţial rezultatul eliberării sale concomitent cu aldosteronul de către celulele zonei glomerulate şi doar a unor efecte minime asupra steroidogenezei din zona fasciculată.

O altă chestiune obscură este reprezentată de puţinele cunoştinţe privind modul cum aceste modificări externe stabilesc controlul asupra proceselor de biosinteză intracelulară. Se ştie că hormonul adenocorticotrop hipofizar acţionează asupra zonei fasciculate prin activarea adenil-ciclazei, sporind astfel formarea de AMP-ciclic.

Angiotensina II sau potasiul în concentraţie ridicată nu sînt capabile să stimuleze producţia de aldosteron, in vitro, în absenţa ionilor de calciu (Müller, 1971). Adăugarea ouabainei în mediu de incubare poate să reducă producţia de aldosteron (Cushman, 1969) şi corticosteron (Wellen şi Benrad, 1969) sau reduce răspunsul stimulator ca urmare a introducerii de potasiu ori ACTH, fără să modifice secreţia de corticosteron (Müller 1971). Aceste efecte ale ouabainei sugerează existenţa unor efecte directe asupra biosintezei ca urmare a alterării concentraţiei sodiului sau şi a potasiului intracelular şi



Scanned with OKEN Scanner

deci o modificare a receptorilor şi proceselor excitatoare localizate în membrana celulară. Corelate cu studiile in vivo se pare că în cele din urmă toţi factorii de variaţie a secreţiei de aldosteron ar acţiona prin modificarea conţinutului în potasiu a celulelor suprarenale.

Studiile privind acţiunea angiotensinei II asupra celulelor de musculatură netedă nu au permis o definire chimică a naturii receptorilor angiotensinici. Richardson şi Beaulnes (1971), studiind distribuţia şi acţiunea angiotensinei II în prezenţa sau absenţa unor peroxidaze susţin că endoteliul ar fi locul de recepţie al substanţei respective. Khairallah (1971) şi Baudouin şi Meyer (1971) cred că angiotensina II ar intra în celulă şi s-ar fixa pe receptori situaţi la nivelul membranei mitocondriale sau nucleare. Intrată intracelular, angiotensina II s-ar fixa în locurile responsabile de sinteza proteinelor calciu-dependentă. Mobilizînd astfel calciul s-ar putea explica creşterea concentraţiei ionului respectiv în miofilamente.

Aceste rezultate deşi nu sînt necesare a fi extrapolate acţiunii angiotensinei la nivelul glomerulatei, ridică importante probleme : 1) angiotensina acţionează intracelular ; 2) rolul proteinogenezei în mediaţia efectului steroidogenetic al angiotensinei II sau a altor factori ; 3) mecanismul hipertrofiei zonei glomerulate în depleţia sodată cronică.

Un al treilea semn de întrebare apare şi atunci cînd se discută efectele depleţiei şi repleţiei sodate şi a modificării balanţei potasiului. În ceea ce priveşte acţiunea directă a electroliţilor se ştie că secreţia ridicată de aldosteron ca urmare a creşterii concentraţiei plasmatice a potasiului este rezultatul stimulării atît a etapelor iniţiale cît şi a celor finale din procesul de biosinteză, în timp ce locul de acţiune a scăderii sodiului nu este cunoscut. Creşterea locală, moderată a concentraţiei sodiului sau reducerea concentraţiei potasiului, scade rapid secreţia ridicată de aldosteron la oaia în deficit sodat (Blair-West şi colab. 1971), sugerînd că nivelul ionic extracelular sau rezultanta intracelulară poate determina o scădere a sintezei de aldosteron fără a se preciza dacă modificările ionice deprimă etapele iniţiale de stimulare sau inhibă ultimele trepte de biosinteză, de trecere a DOC în corticosteron şi ulterior aldosteron.

Încărcarea sodată reduce răspunsul aldosteronic la stimulare exogenă, efect ce ar putea fi interpretat ca o inhibiţie directă a creşterii locale a nivelului plasmatic (Blair-West şi colab., 1965). Deficitul de potasiu, în experienţe in vitro, face incapabilă suprarenala să producă aldosteron. Se pare că efectul nu este doar consecinţa hipokaliemiei locale întrucît creşterea potasiului nu restabileşte producţia de aldosteron (Müller 1971). Este probabil că efectul hipokaliemiei

Scanned with OKEN Scanner

să apară datorită inhibiției unei etape după sinteza de DOC în timp ce etapele inițiale să nu sufere modificări.

În contextul în care mecanismele de intervenție a ionilor respectivi intervin în modificarea secreției de aldosteron sînt necunoscute, iar pe de altă parte sărăcia datelor care tind să explice intervenția cronică a acestor agenți externi asupra biosintezei, se pot face doar unele supoziții. Este cunoscut faptul că deficitul de sodiu determină o creștere marcată a zonei glomerulate la șobolan și iepure (Deane și colab., 1948 ; Hartroft și Eisenstein, 1957, Palmore și Mulrow, 1967 ; Müller și Huber, 1969, Scoggins și colab., 1970), iar depleția de potasiu îngustarea acesteia (Müller și Hubber, 1969). Aceste modificări indică rolul trofic al sodiului, deși se știe că nu este neapărat necesară corelarea modificărilor morfologice cu cele funcționale. Astfel, zona glomerulată este puternic hipertrofiată prin deficit de sodiu la șobolanul hipofizectomizat, dar capacitatea sa de a produce aldosteron este mai mică decît la șobolanii normali cu depleție sodată (Palmore și Mulrow, 1967 ; Lee și Wind, 1968). Supoziția că hipertrofia zonei glomerulare ar putea fi rezultatul creșterii nivelului sanguin al reninei și angiotensinei este combătută de faptul că deficitul de potasiu produce îngustarea acesteia la șobolan, ori este cunoscut faptul că depleția de potasiu ar putea stimula de asemenea eliberarea de renină (Brunner și colab., 1970).

Desigur, datele privind controlul secreției de aldosteron în condițiile deficitului sodat sînt încă incomplete. Secreția de aldosteron și nivelul său sanguin crește la om în restricție de sodiu cîteva zile, sau prin administrare de saliuretice (Scoggins și colab., 1970). Rezultate identice au fost găsite la alte specii de mamifere (Johnston și colab., 1967 ; Coghlan și Scoggins, 1967) și la amfibieni (Ulick și Feinholtz 1968). Hipertrofia zonei glomerulate a fost descrisă nu numai la animalele de laborator cu deficit sodat ci și la unele mamifere inferioare cu habitat natural în mediu cu sodiu scăzut (Blair-West și colab. 1968), iar Scoggins și colab. (1970) a arătat că aceste modificări se însoțesc de hipertrofia celulelor epiteliale ale canalelor salivare și a tubilor proximali renali.

Ganong ajunge la părerea că sistemul renină-angiotensină acționează ca un hormon trofic la nivelul zonei glomerulate, concluzie care își poate găsi suportul în observațiile lui Khairalah (1972) că perfuzia de angiotensină II poate stimula sinteza de ADN, ARN și proteine în mai multe țesuturi la cobai. Hipertrofia celulelor epiteliale ale canalelor salivare și tubilor proximali renali la mamifere în depleție sodică cronică pare a fi similară cu hipertrofia glandelor salivare la oaia în deficit de sodiu ținută cîteva zile în condiții experimentale (Blair-West și colab. 1969), relevînd diversitatea locurilor de creștere a sintezei

Scanned with OKEN Scanner

proteice în cursul deficienței de sodiu. Modificările hipertrofice ale glandelor salivare sînt asociate cu creșterea sensibilității țesuturilor la acțiunea aldosteronului (Blair-West și colab., 1968).

Analizînd modelul biosintetic propus de Müller (1971) la care se adaugă constatarea că aldosteronul se găsește stocat în cantități reduse, se poate trage concluzia că secreția de aldosteron în cursul deficitului de sodiu se datorește stimulării etapei dintre colesterol și pregnenolon, asigurînd astfel provizii de substrat pentru diverșii factori stimulatori, cum ar fi angiotensina II sau potasiu care facilitează etapa corticosteron-aldosteron.

Deficitul de sodiu determină scăderea de volum a lichidului intra și extracelular. În aceste condiții, deși presiunea sanguină scade doar puțin, chiar în condițiile unui deficit sever de sodiu are loc stimularea baroreceptorilor din arteriola aferentă renală determinînd eliberarea de renină (Skinner, Page și Mc Cubbin, 1964, Vander și Luciano, 1967 ; Blaine și colab. 1970). Dealtfel, Blaine și colab. (1971) și Davis (1971) au adus dovezi asupra existenței separate a baroreceptorilor cu rol în controlul secreției de renină.

Sistemul renină-angiotensină satisface un număr de criterii pentru a fi acceptat ca factor umoral major cu rol în stimularea biosintezei de aldosteron în cursul depleției sodate.

Dintre acestea reținem :

1) perfuzia de angiotensină II stimulează secreția de aldosteron la mai multe specii ;

2) angiotensina II stimulează secreția de aldosteron prin acțiune directă asupra corticosuprarenalei fără a influența semnificativ secreția de glicocorticoizi ;

3) există o strînsă corelație între concentrația sau activitatea reninei plasmatice, a angiotensinemiei, secreției de aldosteron și deficitul de sodiu în experimentele de depleție sodată (Newsome și Bartter, 1968 ; Romero și colab., 1968, Blair-West și colab., 1969 ; Gocke și colab. 1969) ;

4) binefrectomia la animalele hipofizectomizate în condiții de depleție sodată poate reduce nivelul ridicat al secreției de aldosteron mai jos decît nivelul de bază. La cîine scăderea este completă după aproximativ o oră (Davis și colab. 1961), iar la oaie la 6—12 ore de la nefrectomie (Blair-West și colab., 1964, 1968). Diferența s-ar putea explica prin metabolismul redus al reninei la oaie.

Modificările secreției de aldosteron după nefrectomie la aceste animale nu pot fi interpretate ca rezultat al acțiunii doar a unui factor, în cazul nostru angiotensină II. Importante rezultate au fost publicate în cazul oamenilor anefrici. Astfel, Balikian și colab. (1968) nu au observat creșterea concentrației plasmatice sau a ratei de sin-

Scanned with OKEN Scanner

teză a aldosteronului după ortostatism. Bayard şi colab. (1970) nu a descris vreun efect al schimbării de poziţie asupra producţiei de aldosteron cu excepţia perioadei dintre dialize care s-ar putea datora acumulării de potasiu. McCaa şi colab. (1971) nu au constatat modificări ale aldosteronului plasmatic de poziţia în picioare, însă descriu o creştere a sa ca răspuns a scăderii volumului plasmatic, în ciuda chiar a scăderii kaliemiei. Mitra şi colab. (1972) raportează o creştere semnificativă a aldosteronului după două ore de ortostatism fără a fi corelate cu renina plasmatică, sodiu, potasiu sau cu modificări evidente ale cortizolului plasmatic. Weidman şi colab. (1972) clasifică în două grupe pacienţii anefrici : unii areactivi faţă de modificările posturale, hipovolemie sau perfuzie cu angiotensină II, iar alţii cu o creştere semnificativă a aldosteronului plasmatic după aceste procedee. S-a observat că subiecţii anefrici care erau sensibili la stimularea potasică, prin angiotensină II şi ACTH prezintă nealterată funcţia zonei glomerulate în ciuda utilizării cronice a heparinei. Desigur există păreri că angiotensina II nu ar reprezenta stimulul major pentru secreţia de aldosteron în condiţiile depleţiei sodate. Acestea ar putea fi grupate astfel :

I. Fapte care testează că variaţiile plasmatice ale angiotensinei ar fi condiţie suficientă pentru creşterea aldosteronului în cursul depleţiei sodate :

1) perfuzia continuă de angiotensină II în circulaţia generală sau direct la nivelul suprarenalei nu determină un flux crescut susţinut al secreţiei de aldosteron la oaia cu echilibru sodat în timp ce depleţia sodată induce o creştere riguroasă şi susţinută a secreţiei de aldosteron. Se poate deduce că angiotensina II reprezintă doar o parte a stimulului (Blair-West şi colab., 1963) ;

2) perfuzia intravenoasă ori intraarterială de angiotensină II nu determină o creştere semnificativă a secreţiei de aldosteron în condiţiile unui deficit sodat uşor (Blair-West şi colab., 1970). Scăderea ulterioară a sodiului sau perfuzia de KCl în artera suprarenală (Funder şi colab., 1969) sau de ACTH (Blair-West şi colab. 1963) induce creşterea secreţiei de aldosteron în aceleaşi condiţii. Deci creşterea secreţiei de aldosteron în timpul depleţiei sodate progresive reclamă un factor adiţional la orice efect al creşterii concentraţiei sanguine a angiotensinei II ;

3) perfuzia sistemică de angiotensină II la oameni în echilibru sodat, reproducînd concentraţiile de angiotensină măsurate în cursul deficienţei de sodiu, nu creşte concentraţia plasmatică a aldosteronului la nivelul constatat în cursul depleţiei sodate (Boyd şi colab. 1969) ;

Scanned with OKEN Scanner

4) uşoare schimbări de postură, de la poziţia culcat în şezut produc modificări ale nivelului plasmatic al aldosteronului fără modificări ale clearance-ului metabolic al acestui hormon şi fără alterarea concentraţiei sanguine a angiotensinei II (Blair-West şi colab., 1972). În acelaşi sens, Michelakis şi Horton (1970) au găsit puţine corelaţii între ARP şi concentraţia plasmatică a aldosteronului la oamenii normali şi la oameni cu regim sărac în sodiu, ca urmare a modificărilor posturale. Brunner şi colab. (1972) au comparat nivelul reninei în sîngele periferic şi aldosteronul urinar la un mare număr de subiecţi cu hipertensiune esenţială şi au constatat că la grupul cu renina plasmatică sub valoarea normală, în condiţiile unei game foarte largi de variaţie a concentraţiei sodiului, nu au apărut scăderi echivalente ale aldosteronului ;

5) cunoştinţele actuale în ceea ce priveşte biosinteza aldosteronului par să fie incompatibile cu presupunerea că SRA ar reprezenta principalul mecanism al reglării secreţiei de aldosteron în cursul depleţiei sodate. Există o mare discrepanţă în ceea ce priveşte locul de acţiune al celor două elemente — depleţia sodată şi angiotensina II. Angiotensina II stimulează etape dinaintea corticosteronului (colesterol-pregnenolon) în timp ce deficitul de sodiu la oaie, şobolan şi probabil cîine induc stimularea după treapta de sinteză a corticosteronului.

În urma perfuziei de corticosteron tritiat în artera suprarenală, la oaie în depleţie sodată sau care primeşte angiotensina II în perfuzie, s-a constatat că angiotensina II reduce procentul conversiei corticosteronului în aldosteron, indicînd acţiunea acesteia în etapele iniţiale. Din contra, un deficit moderat de sodiu determină creşterea conversiei corticosteronului indicînd efectul său în etapele finale. În stări de deficit sodat accentuat stimularea este de aceeaşi natură ca a angiotensinei II, înaintea apariţiei corticosteronului sau se stimulează o cale care ocoleşte corticosteronul. Interesant este şi faptul că în timp ce activitatea specifică a secreţiei de aldosteron este aproape constantă, procentul de conversie creşte asigurînd astfel intrarea unei cantităţi constante de corticosteron tritiat în „pool-ul“ de corticosteron ceea ce face posibilă existenţa unei rate de producţie nemodificată, cu excepţia depleţiei sodate severe.

Binnion şi colab (1965) şi Davis şi colab. (1966) analizează într-o manieră întrucîtva opusă rezultatele din cursul depleţiei sodate la cîini hipofizectomizaţi. În aceeaşi direcţie se înscriu şi datele lui Bledsoe şi colab. (1966) obţinute pe oameni trataţi cu dexametanoză şi ale lui Rait şi colab. (1968) la copii cu hipopituitarism. Aceşti autori arată că nivelul crescut al aldosteronului este rezultatul acţiunii primare

Scanned with OKEN Scanner

de intervenţie a deficitului sodat înaintea corticosteronului. Încă mai dificilă pare interpretarea acestor modificări la om.

În 1971, Aguilera şi Marusic au arătat pentru prima oară că SRA ar interveni în lanţul de biosinteză al aldosteronului în ultimele sale etape. Utilizînd mitocondrii de corticosuprarenală de cîine ei au găsit că perfuzia de angiotensină II sau renină, timp de 3 ore, nu stimulează conversia corticosteronului în aldosteron, în timp ce tratamentul cu renină al cîinilor (timp de 4 zile), stimulează această conversie de aproximativ două ori faţă de aceleaşi preparate de la cîini normali. Ei susţin că aceste valori ale angiotensinei îşi manifestă acţiunea de stimulare : 1) înaintea apariţiei corticosteronului — în condiţiile unei injectări unice şi 2) după etapa de corticosteron în cazul expunerii cronice la nivele sanguine ridicate de angiotensină II, aşa cum se întîmplă în cursul depleţiei sodate.

Rezumînd rezultatele prezentate în acest prim grup de argumente, adepţii lor pot arăta că, creşterea concentraţiei sanguine a angiotensinei II în timpul depleţiei sodate nu poate reprezenta un stimul suficient pentru creşterea secreţiei de aldosteron şi că deci nu poate constitui stimulul major.

II. Un alt grup de cercetători au probat dacă este necesară şi în acelaşi timp consecventă relaţia dintre concentraţia angiotensinei şi secreţia aldosteronului în timpul modificării conţinutului în sodiu :

1) dacă oaia în deficit sodat îşi readuce echilibrul la normal prin ingestia de soluţie de $NaHCO_3$, aldosteronul atinge nivelul bazal mult mai rapid decît angiotensina şi renina (Blair-West şi colab., 1972). Acest efect este atribuit parţial modificărilor ionice şi în mod particular scăderii uşoare a potasiului plasmatic, deşi modificări ionice asemănătoare, produse prin perfuzia arterei-suprarenale cu soluţie de $NaHCO_3$, nu au ca efect acelaşi grad de inhibiţie a secreţiei de aldosteron (Blair-West şi colab., 1971) ;

2) creşterile şi scăderile caracteristice ale secreţiei de aldosteron ca urmare a instalării şi corecţiei deficitului sodat au fost observate şi în experienţe în care nivelul sanguin al angiotensinei II a rămas practic neschimbat (Blair-West şi colab., 1970) ;

3) perfuzia intravenoasă continuă de angiotensină II determină blocarea creşterii concentraţiei plasmatice a reninei observate în primele 24 ore de depleţie sodată. După 24 ore de depleţie sodată concomitent cu perfuzia continuă de angiotensină, nivelul sanguin al aldosteronului creşte normal.

Analizînd relaţia dintre secreţia de aldosteron şi nivelul plasmatic al angiotensinei II, Blair-West şi colab. (1971) au constatat că aldosteronul creşte proporţional cu deficitul de sodiu deşi angiotensina

Scanned with OKEN Scanner

nu urmează aceleaşi variaţii (fig. 63). Potasiul plasmatic nu se modifică semnificativ ca dealtfel nici secreţia de cortizol.

Din cele expuse rezultă că nu este necesară şi nici obligatorie corelaţia între angiotensina plasmatică şi secreţia de aldosteron în timpul modificărilor balanţei sodate la oaie. Se pare că factori adjuvanţi sînt implicaţi fără ca pînă în prezent să se poată preciza natura lor. Există date experimentale care indică un posibil rol al unor mecanisme ce implică participarea sistemului nervos central.

Scăderea sodiului din organism determină apariţia unor reacţii fiziologice care produc creşterea ingestiei de sodiu în scopul conservării balanţei acestui ion. Desigur aceste procese sînt comandate prin mecanisme nervos centrale ce implică şi participarea factorilor hormonali.

Aceste constatări au fost susţinute şi de observaţiile potrivit cărora, prin mecanisme nervos centrale se poate influenţa eliberarea reninei, utilizîndu-se ca efector fie calea nervoasă fie cea umorală (Vander, 1967, Mogil şi colab., 1969 ; Mouw şi Vander, 1970, Passo şi colab., 1971), iar secreţia de aldosteron fără implicarea hormonului ACTH (Blair-West şi colab., 1960 ; Bartter şi colab., 1964) şi excreţia renală de sodiu fără intervenţia nervilor renali (Anderson şi colab., 1969, Mouw şi Vander, 1970).

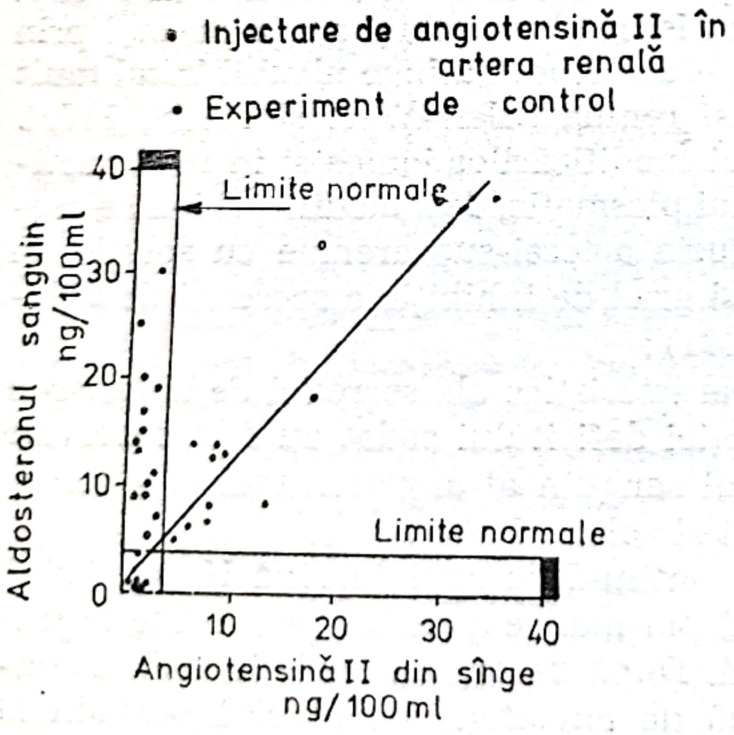



*Figura 63*

*Relaţia dintre concentraţia sanguină a angiotensinei II şi a aldosteronului la oaia în depleţie sodată. Sînt marcate şi limitele pentru starea de echilibru sodat.*

Constatările lui Davis şi colab. (1961) care au precizat că secţionarea mezencefalului nu previne creşterea aldosteronului ca urmare a hemoragiei sau a constricţiei venei cave inferioare şi cele publicate

de Blair-West şi colab. (1962, 1964) care au arătat că decerebrarea (secţiunea encefalului sub şanţul ponto-peduncular) nu suprimă nivelul ridicat al secreţiei de aldosteron la animalul în depleţie sodată, pun sub semnul întrebării părerile mai sus menţionate.

Totuşi în aceste din urmă experienţe există două fapte care nu sînt explicate. În experienţele conduse de Blair-West (1960) decerebrarea pontină pare să prevină declinul rapid al secreţiei de aldosteron ca urmare a corecţiei rapide a deficitului de sodiu prin perfuzie de soluţie de NaCl. Barbour şi colab. (1965) au arătat că decerebrarea prin secţiune intercoliculară determină creşterea secreţiei de aldosteron la ciini hipofizectomizaţi şi nefrectomizaţi. Krieger şi Krieger (1964) şi Barbeau şi colab. (1969) au publicat date prin care au precizat că lichidul cefalo-rahidian de la unii bolnavi pare să reducă secreţia de aldosteron.

La oaia cu transplant de suprarenală apetitul de sodiu dispare rapid determinînd adesea o scădere puternic semnificativă dar trecătoare a secreţiei de aldosteron după 18—36 minute (Blair-West şi colab., 1966). Efectul dispare după 36—140 minute de la ingestia voluntară de soluţie de $NaHCO_3$ (fig. 64).

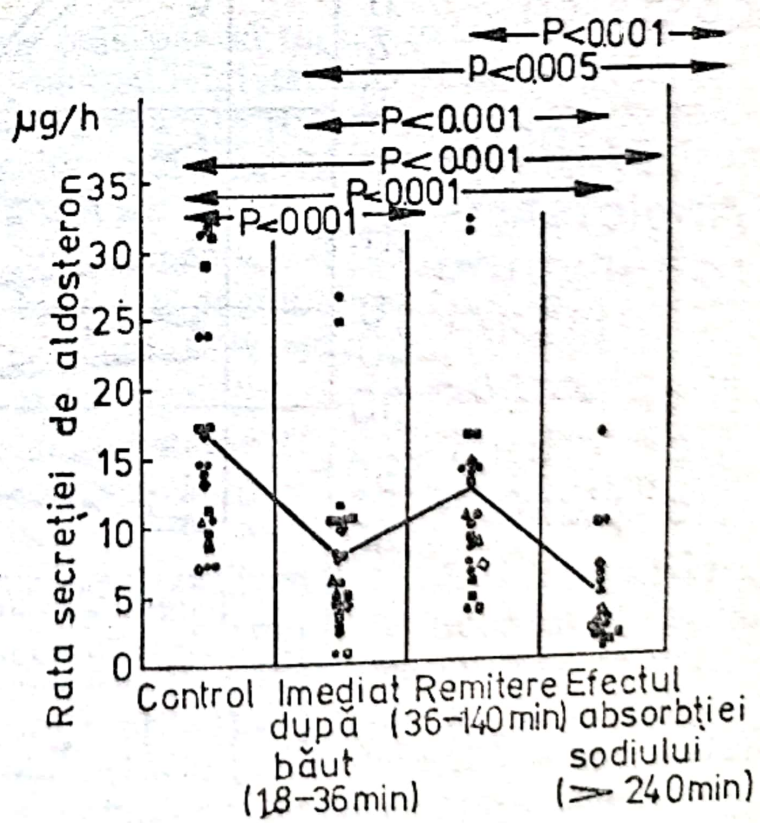



*Figura 64*

*Efectul repleţiei sodate voluntare asupra secreţiei de aldosteron la oaie cu deficit sodat şi autotransplant de suprarenală (Blair-West şi colab., 1966).*

Este clar că aproximativ 40—50% din nivelul de scădere a secreţiei de aldosteron poate să apară fără modificări ale nivelului angiotensinei II, cortizolului, potasiului sau a sodiului. Totuşi, efectul a

apărut cu condiţia perfuziei continue şi îndelungate de angiotensină II şi KCl pentru a preveni reducerea concentraţiei sanguine a angiotensinei II sau a potasiului (fig. 65). Acest efect nu se observă la toate animalele.

Experienţe în care s-a efectuat infiltrarea cu procaină a suprarenalei transplantate au pus în evidenţă acelaşi efect. În aceste condiţii s-a tras concluzia existenţei unui factor umoral neidentificat încă, care ar avea un efect puternic asupra secreţiei de aldosteron.

Datele existente pînă în prezent nu pot accepta posibilitatea intervenţiei doar a unui singur stimul umoral asociat cu modificarea unei singure etape a lanţului de biosinteză al aldosteronului în cursul deficitului sodat.

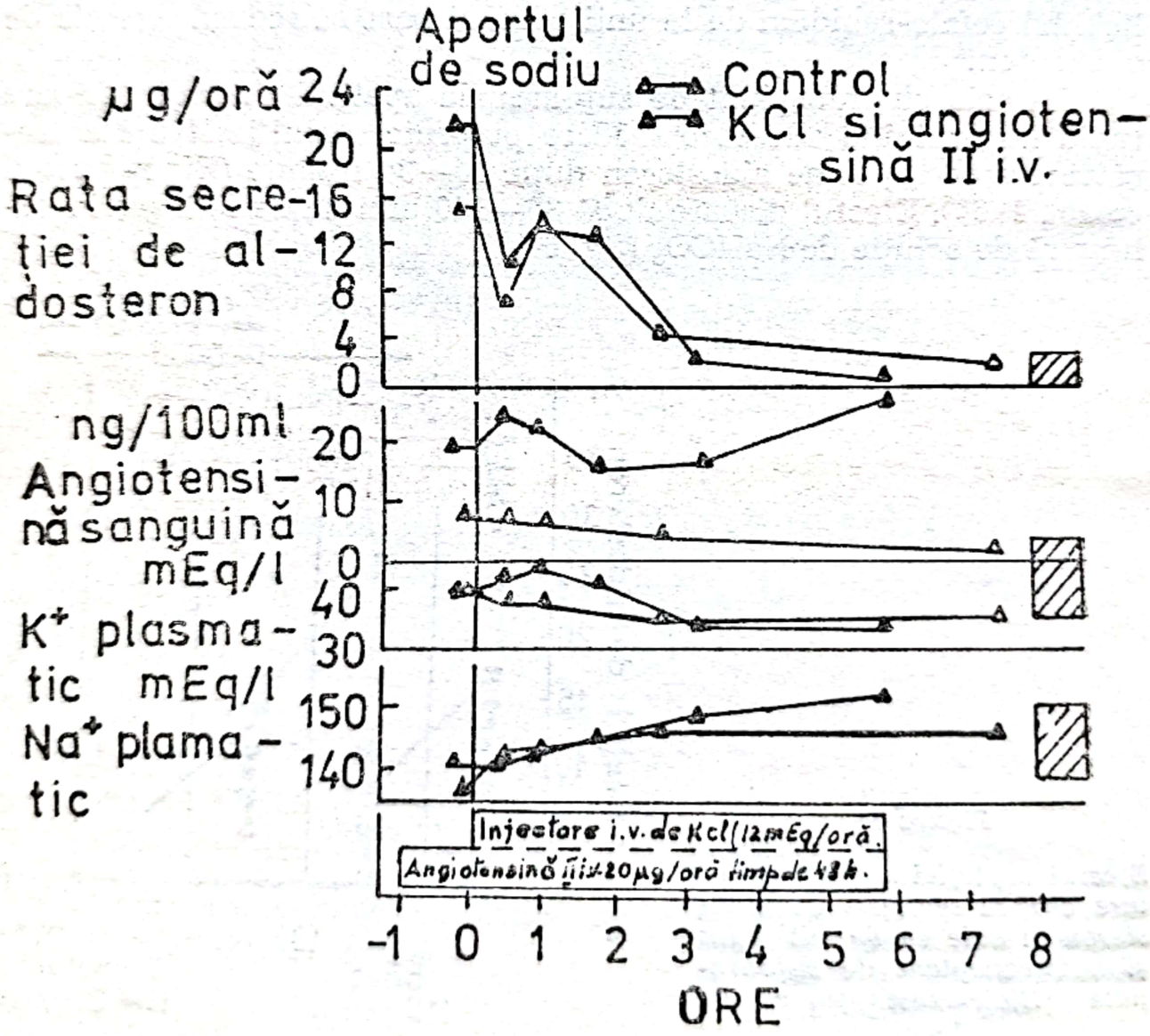



*Figura 65*

*Efectul refacerii voluntare a balanţei sodate asupra secreţiei de aldosteron, concentraţiei plasmatice a angiotensinei II, potasiului şi sodiului. Sînt indicate şi limitele la animale cu repleţie sodică.*

Scanned with OKEN Scanner

Angiotensina II poate avea un puternic efect asupra secreţiei de aldosteron, nivelul său sanguin poate să crească odată cu aldosteronul în timpul depleţiei sodate.

Aceste date acumulate de-a lungul a mai mult de 10 ani de cercetări utilizînd tehnici fiziologice clasice in vivo au stabilit la mai multe specii animale importanţa primordială a sistemului renină angiotensină în reglarea secreţiei de aldosteron ca răspuns la deficitul sodat (Davis, 1962, 1967, 1971 şi Ganong şi colab. 1966). Totuşi, experienţe efectuate la oaie au pus problema intervenţiei unui factor adiţional alături de sistemul renină-angiotensină (Blair-West şi colab. 1963, Coghlan şi colab., 1971). La acestea se adaugă constatările făcute la şobolan, care dacă la început indicau existenţa altor factori umorali decît angiotensina II ca principali modelatori ai secreţiei de aldosteron (Eilers şi Peterson, 1964, Marieb şi Murow, 1965) au căpătat ulterior interpretări discrepante (Boyd şi colab., 1971 ; Müller, 1971). Cea mai prudentă interpretare a faptelor experimentale este aceea care susţine ipoteza multifactorială de intervenţie în reglarea secreţiei de aldosteron în condiţiile deficitului sodic. Este posibil ca nivelul sanguin al angiotensinei II să fie doar una dintre condiţiile necesare pentru a completa răspunsul normal al glandei corticosuprarenale în aceste condiţii.

Experienţele efectuate pe oaie par să indice existenţa unui mecanism care să acţioneze conjunct cu angiotensina II în controlul biosintezei aldosteronului în depleţia sodată (fig. 66). Depleţia sodată a fost realizată prin drenarea salivei parotidiene. S-a făcut apoi nefrectomie, iar nivelul potasiului a fost urmărit să rămînă constant, reglîndu-se aportul. S-a perfuzat dexametazonă pentru a menţine concentraţia de bază a ACTH-ului. În ultimă instanţă s-a realizat o perfuzie cu angiotensină II în doze crescînde. Se pare că procesele de biosinteză a aldosteronului, în aceste condiţii să fie în relaţie mai degrabă cu un nivel bazal de angiotensină II decît cu creşterea concentraţiei acesteia, ce poate să apară în cursul instalării depleţiei sodate.

S-a emis părerea că rolul esenţial al angiotensinei în biosinteza aldosteronului ar putea fi în special permisiv (Blair-West şi colab., 1970, 1972). Primele studii efectuate pe cîine şi om au conchis că angiotensina ar controla etapele iniţiale ale biosintezei de aldosteron pentru ca ulterior Davis şi colab. (1968) şi Aguilera şi Marusic (1971) să aducă dovezi că la oaie şi şobolan ar interveni în procesele finale.

Desigur nu este exclusă nici posibilitatea ca angiotensina să stimuleze mai multe etape în procesul biosintezei, fie în fazele iniţiale, fie în cele finale (Blair-West şi colab., 1972).

Scanned with OKEN Scanner

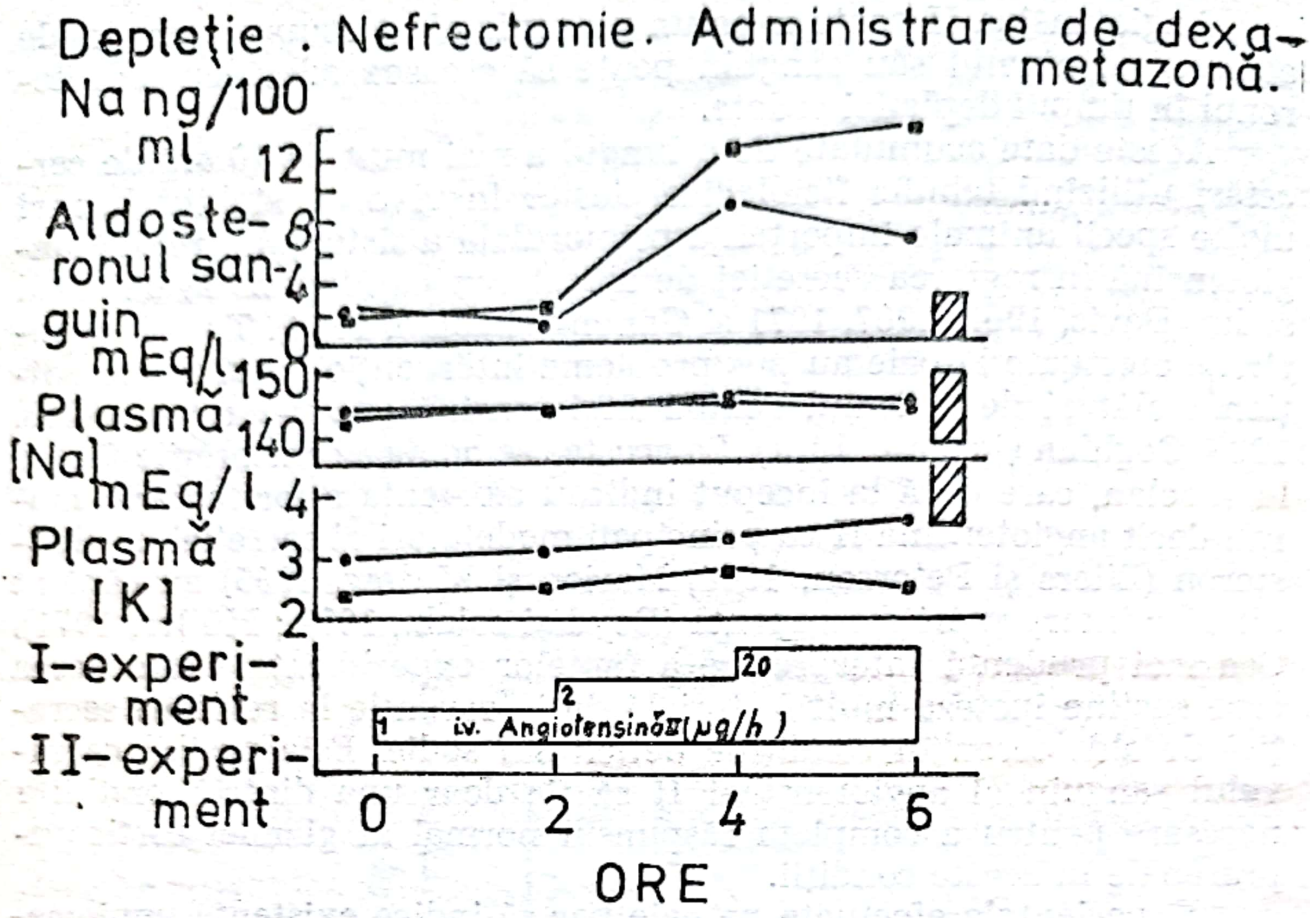



*Figura 66*
*Efectul perfuziei de angiotensină II asupra concentraţiei sanguine a aldosteronului la oaie în deficit sodat (Blair-West şi colab., 1970).*

Ipoteza formulată de Gross (1958, 1960) şi Davis (1961) că sistemul renină-angiotensină ar fi un element reglator al secreţiei de aldosteron a fost confirmată şi prin studii la om care au arătat că perfuzia de angiotensină II determină creşterea secreţiei (Laragh şi colab., 1960) excreţiei (Genest şi colab., 1960 ; Biron şi colab. 1961) şi a concentraţiei plasmatice a acestui hormon (Fraser şi colab. 1965). De asemenea au fost evidenţiate modificări paralele ale concentraţiei plasmatice a reninei şi aldosteronului într-o largă varietate de stări fiziologice şi patologice (Brown şi colab. 1966, 1972).

Lucrări mai recente au analizat într-un mod foarte critic rolul SRA în reglarea secreţiei de aldosteron la om cu privaţiune de sodiu. Boyd şi colab. (1972) şi Mendelsohn şi colab. (1972) ajung la concluzia că SRA nu reprezintă factorul major ce determină creşterea secreţiei de aldosteron la omul cu deficit sodat. Aducînd obiecţii la aceste constatări, Oelkers şi col. (1974) au arătat că în lucrările anterioare s-au utilizat doze unice de angiotensină, iar nivelul angiotensinemiei a fost urmărit prin dozări în sîngele venos. Ori este cunoscut faptul că în timpul perfuziei intravenoase cu angiotensină, concentraţia sa ar-

Scanned with OKEN Scanner

terială diferă considerabil așa încît nivelul său este mult mai crescut în sîngele arterei suprarenale (Oelkers și colab., 1972).

Urmărind în paralel curba nivelului plasmatic al aldosteronului și a răspunsului presor ca urmare a perfuziei intraarteriale de angiotensină II la om, Oelkers și colab. (1974) au observat aspecte diferite în cursul depleției sodate (fig. 67). Valoarea deficitului sodat în aceste experimente a fost mult mai mică decît la subiecți după 5 zile de regim fără sodiu, așa încît condițiile sînt mult mai fiziologice. Dealtfel, crearea unui deficit sodat mai sever este mai greu de realizat întrucît intervin mecanismele renale de conservare a acestui ion.

Deoarece clearance-ul metabolic al aldosteronului nu a fost modificat ca urmare a perfuziei de angiotensină II, variațiile observate în ceea ce privește concentrația sa plasmatică reflectă probabil o creștere a fluxului de secreție.

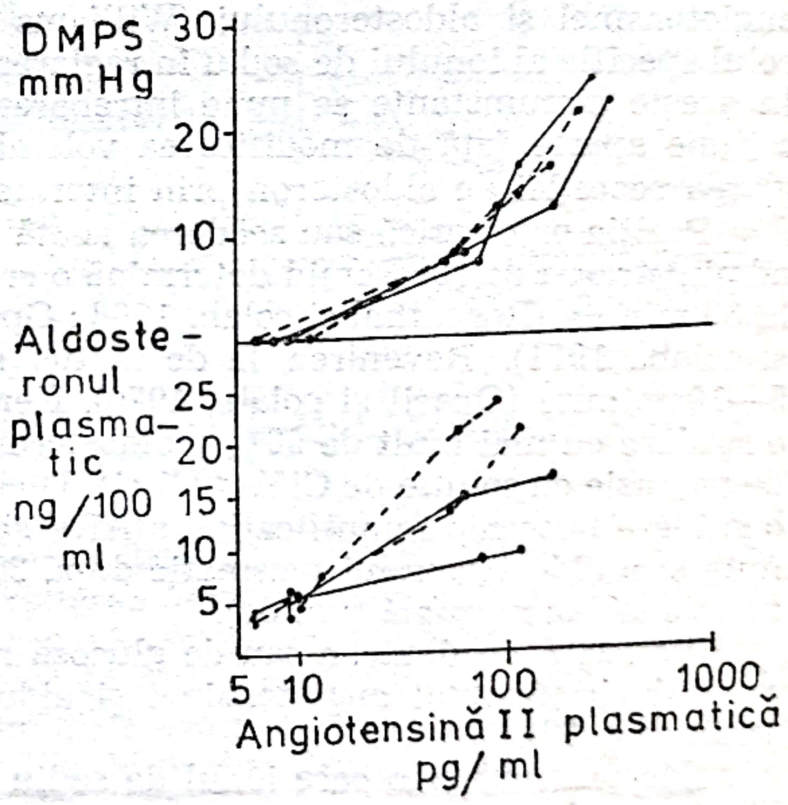



*Figura 67*

*Evoluția presiunii sanguine și a concentrației aldosteronului plasmatic în cursul administrării intraarteriale de angiotensină II și a perfuziei de dextroză (Oelkers și colab., 1974).*

——— *răspunsul la 5-Val-ang. II*

— — — *răspunsul la 5 ile-ang. II.*

La acești subiecți nu s-au observat modificări semnificative ale concentrației potasiului cu excepția unui subiect (din cinci) care a prezentat o balanță pozitivă a acestui ion.

La subiecții cu regim fără sodiu timp de trei zile, deși concentrația plasmatică a acestui ion nu s-a modificat semnificativ, magneziemia nu prezintă creșteri semnificative. Deși semnificația fiziologică a acestei creșteri este incertă, semnalăm datele lui Cope și Pearson (1963), Ginn și colab. (1967), Helber și colab. (1971 și 1972) care

au emis părerea că nivelul crescut al magneziului plasmatic ar fi un stimul pentru secreţia de aldosteron. Este de asemenea cunoscut că angiotensina II (Richardson şi colab., 1973) ca dealtfel şi alte proteine sau peptide hormoni stimulează activitatea adenilciclazei (Major şi Kilpatrick, 1972). Ori pentru funcţionarea sistemului adenilciclazic ionul de magneziu este indispensabil (Rall şi Sutherland, 1962). Deci se poate presupune că variaţiile concentraţiei plasmatice ale magneziului tind să influenţeze răspunsul corticosuprarenal la acţiunea angiotensinei.

Modificarea conţinutului în sodiu a mediului intern induce după sine şi variaţii ale volumului acestuia. Ori este cunoscut faptul că expansiunea volumului scade secreţia de renină şi aldosteron (Vander, 1967 ; Krakoff şi colab., 1970, Kem şi colab., 1971 ; Williams şi colab., 1972). Mai recent s-a observat că perfuzia unor volume mici de soluţii sodate determină scăderea nivelului sanguin al reninei, angiotensinei şi aldosteronului (Williams şi colab., 1972), sugerînd rolul specific al ionului de sodiu în reglarea axului renină-aldosteron. În aceste circumstanţe se pune întrebarea dacă ionul de sodiu are acţiune aparte faţă de modificarea volemiei în ceea ce priveşte reglarea secreţiei de aldosteron prin intermediul SRA.

Poziţia ortostatică sau scăderea acută a volumului sanguin după administrarea de furosemid determină o creştere a ARP după 30 pînă la 60 minute (Rosenthal şi colab. 1968 ; Oparil şi colab., 1970, Bayard şi colab., 1971). Revenirea la decubitus scade cu 50% ARP după 5—10 minute (Oparil şi colab., 1970). Kem şi colab. (1971) au găsit o scădere cu mai mult de 50% a aldosteronului plasmatic după 4 ore de perfuzie cu soluţie de ClNa (2 litri). Tuck şi colab. (1974) a observat o scădere puternic semnificativă a ARP şi angiotensinei II la 10 minute şi a aldosteronului plasmatic după 30 minute de la perfuzia de soluţie salină normală (fig. 68).

Perfuzia de dextran sau de glucoză nu aduce modificări ale nivelului circulant al angiotensinei şi aldosteronului decît mult mai tîrziu (fig. 69).

Mecanismul prin care ionul de sodiu produce, în aceste circumstanţe, scăderea activităţii sistemului renină angiotensină-aldosteron nu poate fi în totalitate elucidat. Sînt cunoscute variaţiile nictemerale ale reninei, angiotensinei II şi aldosteronului plasmatic atît la omul în echilibru hidro-salin stabil cît şi în cursul depleţiei sodate (Wolfe şi colab., 1966, Michelakis şi Horton, 1970 ; Katz şi colab., 1972 ; Williams şi colab., 1972). Cum studiile intreprinse de Tuck şi colab. (1974) se desfăşoară timp de 6—8 ore, variaţiile diurne ale celor trei parametri s-ar putea suma la efectul perfuziei. Trebuie avut în vedere însă, că variaţiile axului SRA-aldosteron nu sînt mediate de ACTH

Scanned with OKEN Scanner

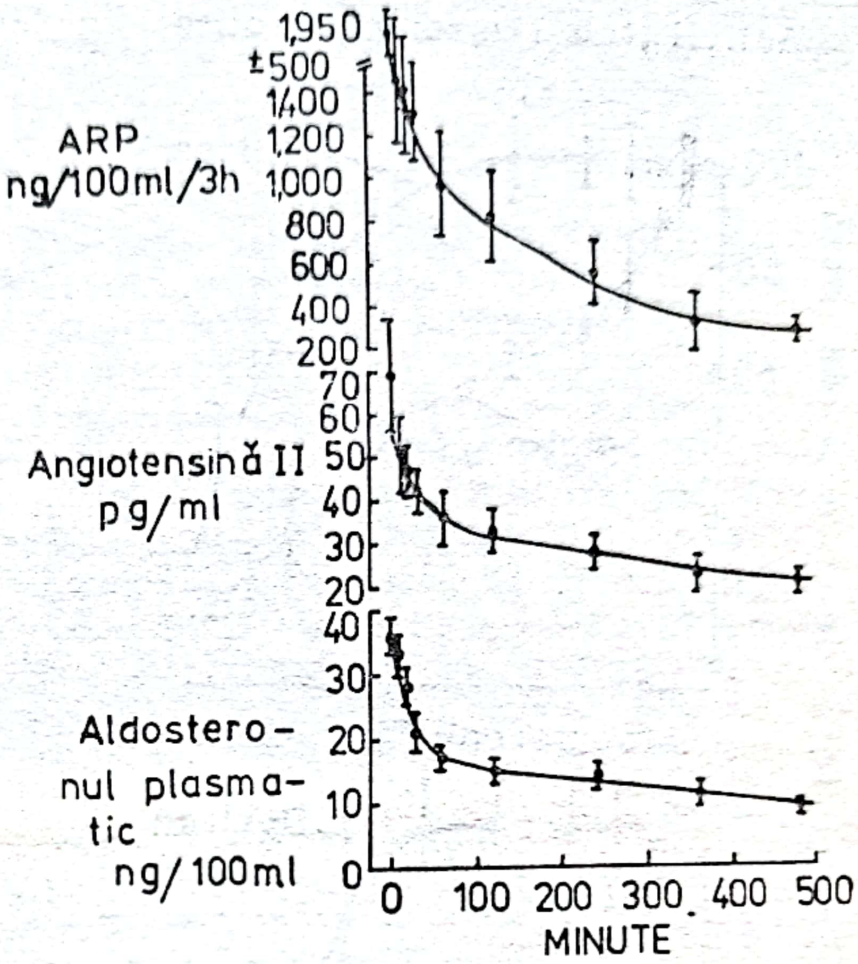



*Figura 68*

*Variaţiile ARP, angiotensinei II şi aldosteronului plasmatic după perfuzia de soluţie de NaCl normală (500 cm³/h) timp de 6 ore (Tuck şi colab. 1974).*

deoarece variaţiile cortizonului plasmatic sînt identice în cursul tuturor tipurilor de perfuzie.

O a doua posibilitate de interpretare ar putea lua în consideraţie reacţiile reflexe vasculare locale datorită perfuziei intravenoase a lichidului care ar produce exaltarea tonusului simpaticului renal, modificînd astfel secreţia de renină. Totuşi şi aici trebuie precizat că acelaşi tip de reacţii ar putea să apară cu ocazia oricărei substanţe perfuzate. De asemenea, administrarea per os a soluţiei de NaCl produce acelaşi tip de modificări luînd în consideraţie şi perioada de timp scursă în vederea absorbţiei de-a lungul tractusului gastro-intestinal.

Deoarece atît soluţia de dextran cît şi acea de NaCl produc modificări comparabile ale volumului intravascular, diferenţa de răspuns a SRA poate reflecta efectele lor diferite asupra volumului de lichid interstiţial. În timp ce soluţia de NaCl determină expansiunea atît a compartimentului intravascular cît şi interstiţial, dextranul creşte doar volumul intravascular în timp ce volumul interstiţial şi probabil cel intracelular scade. Deci, variaţiile nivelului SRA ca urmare a injectării de dextran ar putea fi interpretate ca urmare a scăderii componentei extravasculare în anumite teritorii. Dacă ar fi să tragem o

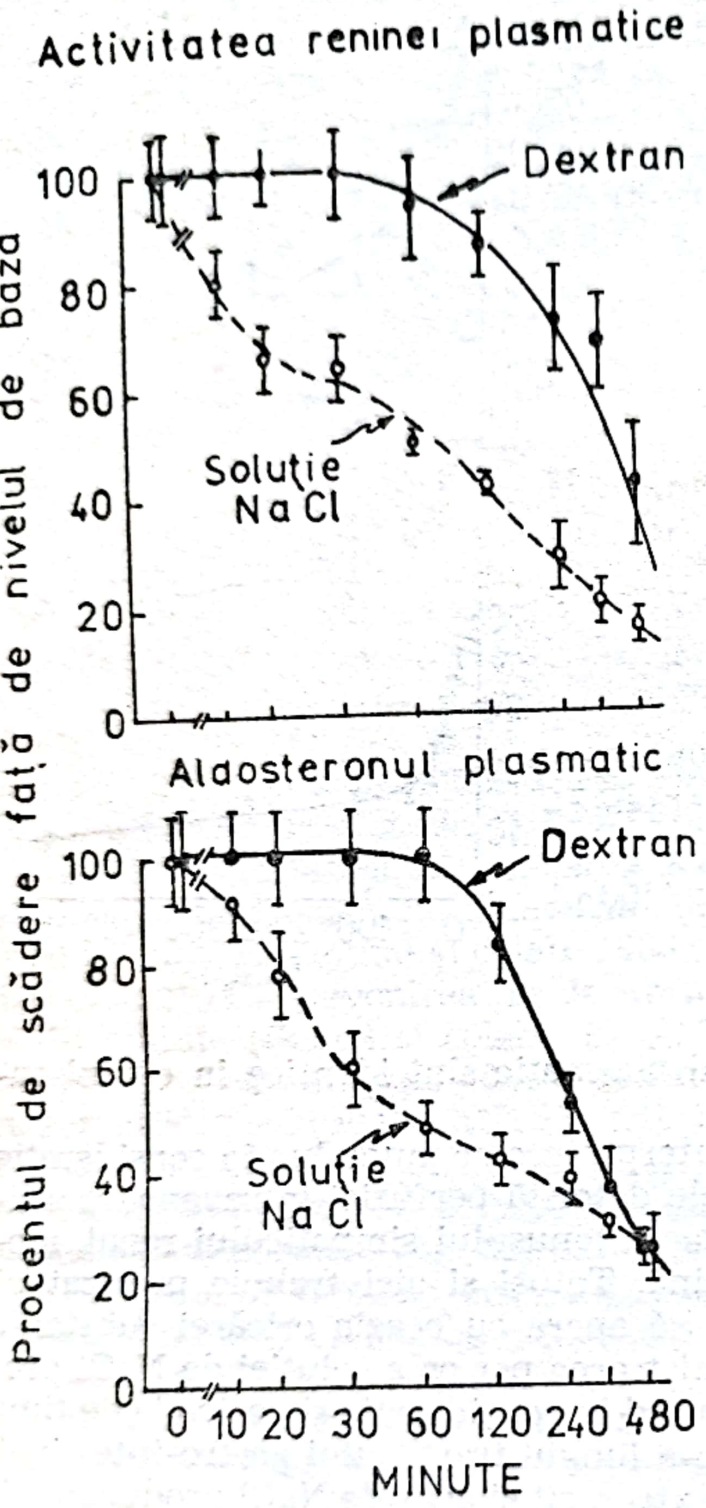



*Figura 69*

*Studiul comparativ al variației nivelului ARP și aldosteronului plasmatic în timpul perfuziei de soluție de NaCl și dextran la om (Tuck și colab. 1974).*

concluzie în urma rezultatelor obținute în condițiile depleției sodate putem afirma că există suficiente dovezi că activitatea sistemului renină-angiotensină este crescută și implicit secreția de aldosteron este influențată la mai multe specii de mamifere. Nu se poate afirma că acest mecanism este primordial la șobolan și oaie. Alte mecanisme incriminate sînt alterarea concentrației sodiului și potasiului plasmatic ca dealtfel și nivelul hormonului adenocorticotrop hipofizar.

Scanned with OKEN Scanner

Nu sînt lipsite de interes implicațiile patogenice ale electroliților în steroidogeneza corticosuprarenală din cursul depleției sodate însă pentru stabilirea unor astfel de relații sînt necesare încă studii mai aprofundate.

## ROLUL VARIAȚIILOR IONULUI DE POTASIU ÎN FUNCȚIONAREA SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON

Este stabilit că ionul de potasiu are acțiune de deprimare a secreției de renină la om. Astfel, la omul normal cu ingestie fixă de sodiu, creșterea potasiului în regimul alimentar scade ARP (Brunner și colab. 1970 ; Dluhy și colab., 1970). La cîine perfuzia cu potasiu în artera renală scade de asemenea secreția de renină (Vander, 1970 ; Shade și colab., 1972). Acest efect al ionului de potasiu asupra secreției de renină ar putea fi modificat de scăderea acută a volumului sanguin. Totuși nivelul periferic al ARP după scăderea volumului nu a fost modificat prin schimbarea conținutului în potasiu a regimului alimentar.

Existînd un răspuns identic al ARP în timpul scăderii volumului sanguin atît în condițiile unui regim alimentar cu potasiu crescut cît și cu potasiu scăzut, apare evident că efectul depresiv al potasiului nu este rezultatul modificărilor volumetrice (fig. 70 și 71).

În condițiile unei ingestii de sodiu crescute sau scăzute ARP nu a scăzut semnificativ față de nivelul de control prin creșterea aportului de potasiu.

Mărimea modificărilor nivelului plasmatic al aldosteronului ca urmare a diurezei acute este bine corelată cu creșterea secreției acestui hormon.

Se observă de asemenea că în condițiile unui regim cu restricție de sodiu adaosul are un efect aditiv la sensibilitatea secreției de aldosteron ca urmare a scăderii volemiei.

## MEDULOSUPRARENALA ȘI SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ

Posibilitatea interrelațiilor funcționale între SRA și medulară a fost consemnată încă din 1940, cînd Brown-Menendez și colaboratorii săi au constatat că preparatele crude de angiotensină produc eliberarea de catecolamine.

Aceste observații au fost uitate, pentru ca peste aproximativ 20 de ani Renson și colab. (1959) să consemneze lipsa efectului de



Scanned with OKEN Scanner

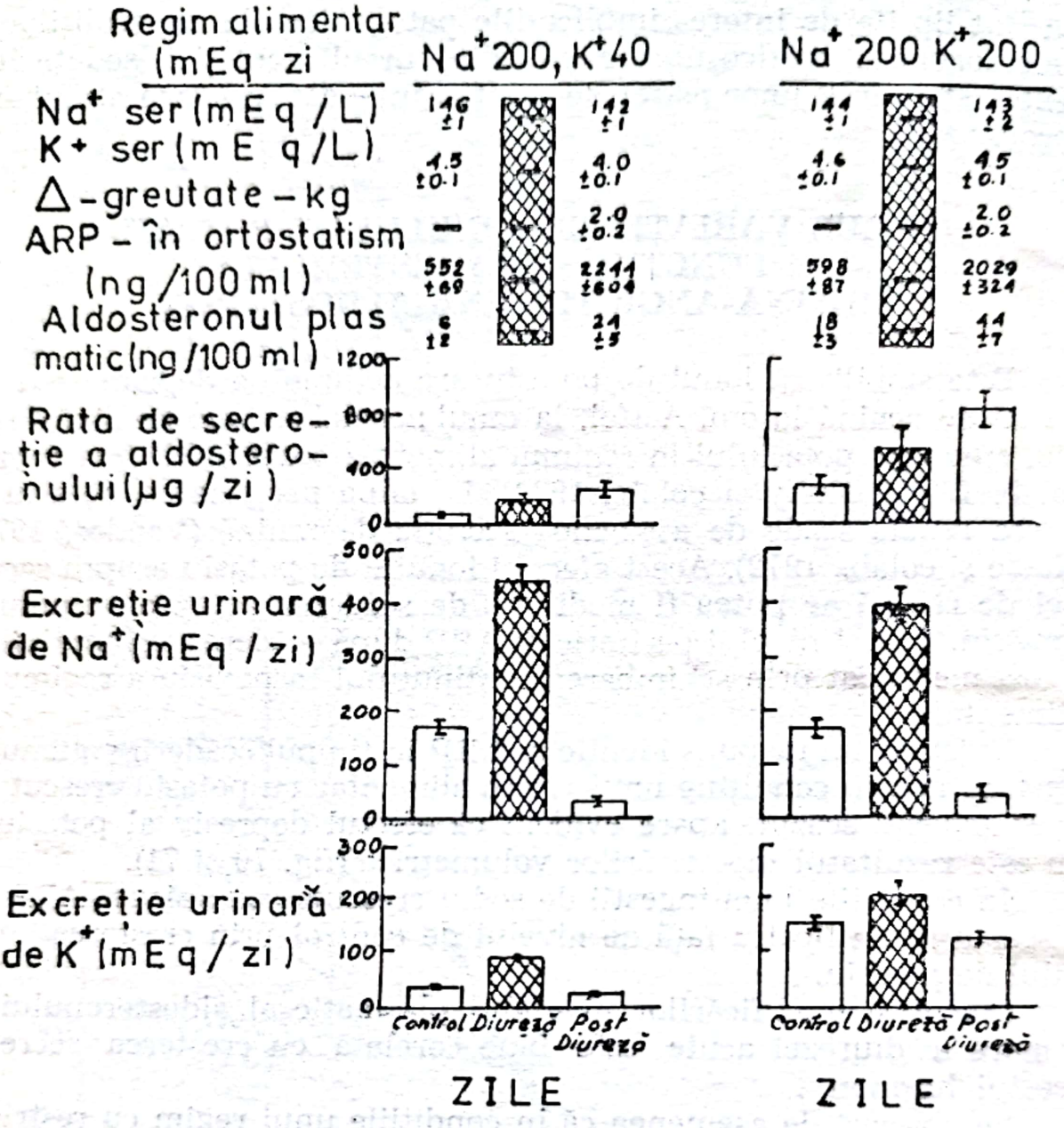



*Figura 70*

*Tabloul metabolic al unui subiect normal în depleție volemică acută indusă prin administrarea unui regim zilnic cu 10 mEq de sodiu și 40 sau 200 mEq de potasiu. (Dluhy și colab., 1974).*

contracție a membranei nictitante, la pisica cocainizată, indus de angiotensina II după administrarea blocanților alfa-adrenergici de tipul fenoxibenzaminei. În aceeași perioadă au apărut și datele lui Haas și Goldblatt (1959) care pun în evidență fenomenul de potențare a răspunsului cardiovascular la angiotensina II ca urmare a administrării de stimulanți ganglionari de tipul dimetilfenilpiperazinei (DMFP). Acest efect de facilitare este însă abolit după suprarenalec-

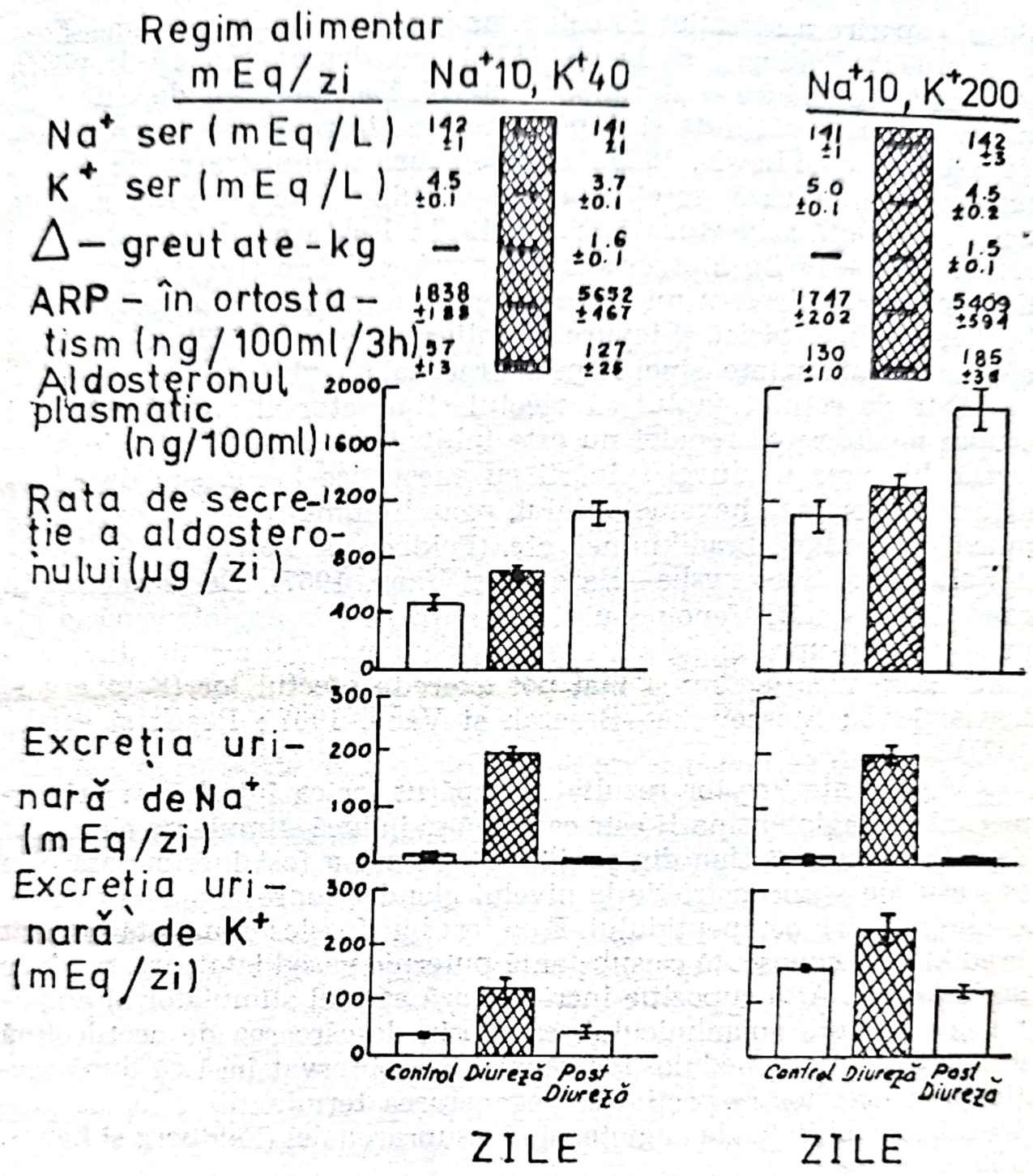



*Figura 71*

*Tabloul metabolic al unui subiect normal în depleție volemică acută indusă prin asigurarea unui regim zilnic de 200 mEq sodiu și 40 sau 200 mEq potasiu (Dluhy și colab. 1974).*

tomie bilaterală sau după administrare de fentolamină (Kaneko și colab., 1961).

Suprarenalectomia la șobolan induce o scădere a acțiunii vasopresoare a angiotensinei II, iar perfuzia suprarenalei de șobolan pro-

duce o sporire a secreţiei de catecolamine (Cession şi Cession—Fossion, 1963). Feldberg şi Lewis (1964) au demonstrat că la pisica eviscerată se induce o stimulare puternică a eliberării de catecolamine, rezultate obţinute şi după injectarea intravenoasă a angiotensinei (Feldberg şi Lewis, 1965). De asemenea administrarea de angiotensină II stimulează secreţia de catecolamine şi de către suprarenala de cîine izolată şi perfuzată (Vogt, 1965 ; Robinson, 1967). Peach şi colab. (1966—1970), Staszewska—Barczak şi Vane (1967), Poisner şi Douglas (1966) descriu un proces asemănător în urma experienţelor in vivo la cîine, pisică şi iepure. Comline şi colab. (1968) au găsit un efect redus al angiotensinei II pe suprarenala bovină.

Este de reţinut faptul că efectul stimulator al angiotensinei II asupra medulosuprarenalei nu este inhibat de splanhicectomie bilaterală, blocarea măduvei spinării cu anestezice locale sau de administrarea morfinei, hexametoniului, pentoliniumului, 5-hidroxitriptaminei, histaminei, bradikininei etc. (Feldberg şi Lewis, 1965 ; Lewis şi Reit, 1966, Staszewska—Barczak şi Vane, 1967). De asemenea în condiţiile instalării fenomenului de tahifilaxie la angiotensină la nivelul medulosuprarenalei, alţi secretagogi cum ar fi acetilcolina, bradikinina şi nicotina nu-şi mai pot exercita efectul lor (Feldberg şi Lewis, 1965 ; Staszewska—Braczak şi Vane, 1967 ; Peach şi colab., 1971).

În prezenţa acestor rezultate a apărut logica întrebare : prin ce mecanism angiotensina II este capabilă să inducă stimularea eliberării de catecolamine ? Una din posibilităţile care a fost incriminată este procesul de vasoconstricţie la nivelul glandei suprarenale ca urmare a administrării octapeptidului. Ea a fost bineînţeles eliminată întrucît bradikinina, cunoscută ca substanţă puternic vasodilatatoare, produce acelaşi efect. Altă supoziţie incriminează efectul stimulator al angiotensinei asupra splanhnicului, care prin descărcarea de acetilcolină ar excita celulele medulosuprarenale. S-a observat însă că după secţionarea nervilor respectivi şi degenerarea terminaţiilor lor se păstrează sensibilitatea la angiotensină a suprarenalei (Feldberg şi Lewis, 1965).

Studii efectuate pe celule medulosuprarenale izolate au pus în evidenţă că angiotensina II determină depolarizarea membranară a acestor celule (Douglas şi colab., 1967). Acest efect de depolarizare nu este modificat de hexametoniu sau atropină în doze în care aceste substanţe produc inhibiţia aceluiaşi fenomen indus de acetilcolină, nicotină şi pilocarpină. Toate aceste studii indică efectul stimulator direct al angiotensinei II asupra ţesutului cromafin medulosuprarenalian. Lee şi Trendelenburg (1967) şi Peach şi colab. (1971) au arătat că în timpul fazei de blocare a depolarizării ce urmează imediat după

Scanned with OKEN Scanner

administrarea nicotinei în doze inhibitoare, angiotensina II nu poate să inducă secreţia de catecolamine. Din contra, acţiunea stimulatoare a angiotensinei II asupra secreţiei de aldosteron este potenţată mai tîrziu, în faza de postdepolarizare de după blocarea nicotinică (Lee şi Trendelenburg 1967 ; Kovacic şi Robinson, 1970). Administrarea de hexametoniu şi pentolinium, cunoscuţi ca factori ce împiedică depolarizarea receptorilor nicotinici, are ca urmare de asemenea potenţarea efectului angiotensinei II de stimulare a eliberării de catecolamine (Staszewska—Barczak şi Vane, 1967 ; Peach, 1971). Rezultă din aceste cercetări că angiotensina II îşi manifestă efectul său prin acţiune directă asupra membranei celulelor cromafine, medulosuprarenale independent de orice mecanism colinergic.

În urma experienţelor de perfuzie a glandei suprarenale in situ, Poisner şi Douglas (1966) au observat că prezenţa ionului de calciu este necesară pentru eliberarea de catecolamine de către angiotensina II. Necesitatea prezenţei $Ca^{++}$ extracelular în acest proces a fost confirmată şi de Robinson (1967) prin studii de suprarenală izolată de cîine şi de Peach şi colab. (1971) la pisică. Aparent, angiotensina şi-ar manifesta efectul de depolarizare a membranei celulei cromafine ca rezultat al unui transfer net de ioni de calciu din exterior în interiorul celulei.

Nu se cunoaşte dacă angiotensina are capacitatea de a iniţia un efect de translocare a $Ca^{++}$ intracelular şi să inducă cuplarea procesului secretor fără depolarizarea membranei celulare.

Pentru a preciza interrelaţiile dintre SRA şi activitatea medulosuprarenalei s-au iniţiat numeroase studii în care s-a urmărit acţiunea analogilor angiotensinei (Feldberg şi Lewis, 1965 ; Staszewska Barczak şi Kanopka—Rogatko, 1967 ; Peach şi colab. 1971).

Din studiile acestea s-a tras concluzia că, pentru a prezenta acţiune stimulatoare asupra medulosuprarenalei aceştia trebuie să întrunească următoarele condiţii : 1) să existe cel puţin ultimii 6 aminoacizi din structură (restul 3—8 Ang II) ; 2) radicalul tirozinic este necesar să existe în poziţia patru ; 3) nucleul imidazolic al histidinei trebuie să fie în poziţia 6 şi 4) este necesar ca prolina să fie legată de restul lanţului de opt aminoacizi. De asemenea s-a ajuns la concluzia că radicalul C- terminal nu trebuie să fie un acid aminat aromatic pentru activitate cromafin-stimulatoare. Din contra pentru activitate miotropă este necesară prezenţa unui aminoacid aromatic la sfîrşitul lanţului peptidic.

Studii de aceeaşi factură au evidenţiat că şi angiotensina I prezintă capacităţi suficient de ridicate de stimulare a medulosuprarenalei, reprezentînd aproximativ 95% din activitatea angiotensinei II. Administrarea de anticorpi antiangiotensină II sau a unui inhibitor

al enzimei de conversie nu blochează efectul stimulator al angiotensinei I asupra ţesutului cromafin. În urma unor astfel de studii pe suprarenală izolată şi perfuzată Peach şi colab. (1971), sugerează că angiotensina I ar avea acţiune directă asupra medulosuprarenalei eliberînd catecolamine. Datele existente pînă în prezent conchid că atît angiotensina I cît şi angiotensina II interacţionează cu acelaşi tip de receptor din ţesutul cromafin (Peach, 1971).

Unul din neajunsurile întîlnite atît după injectarea reninei (1—2 μg) cît şi ca urmare a perfuziei medulosuprarenalei cu angiotensină în doze suficient de largi a fost apariţia fenomenului de tahifilaxie. Utilizînd preparate crude de renină, Feldberg şi Lewis (1965) au arătat că efectul de stimulare a secreţiei de catecolamine este blocat atît pentru angiotensina II cît şi pentru bradikinină, în timp ce acţiunea acetilcolinei nu este modificată. De asemenea, Staszewska—Barczak şi Vane (1967) şi Peach şi colab. (1971) au descris fenomenul de tahifilaxie încrucişată între angiotensină şi bradichinină. Acelaşi fenomen a fost semnalat de Peach şi colab. (1971) şi între angiotensina II şi heptapeptidul (2-8-angiotensina II) ca de altfel şi în cazul a multor alţi analogi ai octapeptidului activ.

Deşi fenomenul de tahifilaxie se dezvoltă suficient de rapid, stimularea secreţiei de catecolamine poate fi susţinută 10 pînă la 30 minute, utilizînd doze mici de angiotensină (Peach şi Ford, 1968 ; Werning şi colab., 1969 şi Peach şi colab., 1971).

Severs şi colab. (1966) au demonstrat că angiotensina II stimulează ţesutul cromafin nu numai prin acţiune directă ci şi indirectă prin intermediul sistemului nervos. Plecînd de la observaţiile că administrarea parenterală de P-286 (N, N-di-izopropil-N′-izoamil-di-etilaminoetiluree) interceptează răspunsul presor al angiotensinei II injectată intraventricular. Gardier şi colab. (1960) au urmărit efectul aceleiaşi manevre la nivelul ţesutului cromafin şi au observat o blocare şi a secreţiei de catecolamine. Mai mult, s-a observat că perfuzia retrogradă a suprarenalei de pisică cu P-286 abolește secreţia de catecolamine ca urmare a introducerii KCl, nicotinei sau a angiotensinei II. Se poate spune deci că administrarea de P-286 blochează atît efectele directe cît şi acelea mediate central ale angiotensinei.

În condiţiile în care este bine stabilit că angiotensina este capabilă să stimuleze secreţia de catecolamine se ivește dificultatea de precizare dacă aceşti hormoni eliberaţi joacă un rol semnificativ în răspunsul cardiovascular la angiotensină sau dacă adrenalina şi noradrenalina astfel eliberate contribuie la producerea sau menţinerea hipertensiunii renale. Salmoiraghi şi Mc Cubbin (1954) au demonstrat însă că suprarenalectomia la cîini nu modifică răspunsul presor la angiotensină. Ulterior, Feldberg şi Lewis (1964), Peach şi Ford (1968)

Scanned with OKEN Scanner

şi Peach şi colab. (1971) ajung la aceeaşi concluzie lucrînd pe pisică, cîine şi iepure. Totuşi, Gross şi Sulser (1957) şi Cession şi Cession—Fossion (1963) au găsit un răspuns presor diminuat la şobolanii suprarenalectomizaţi. Există deci diferenţe în funcţie de specie. În acelaşi context s-au descris diferenţe şi în funcţie de calea de administrare a angiotensinei. Astfel, Feldberg şi Lewis (1964) au arătat că administrarea intraarterială de angiotensină la pisica suprarenalectomizată bilateral induce un răspuns presor mai scăzut.

Lee şi Trendelenburg (1967) au observat că atît faza de depolarizare indusă de blocarea cu nicotină cît şi suprarenalectomia, produc o scădere identică a răspunsului presor indus prin injecţia intraarterială de angiotensină II.

Aceste din urmă studii prezintă o importanţă particulară întrucît se cunoaşte că angiotensina II endogenă se formează în plămîn (Ng şi Vane, 1968) aşa încît în condiţiile organismului, nivelul cel mai ridicat al angiotensinei se găseşte în sîngele arterial.

Prezintă vreo importanţă practică aceste studii în care s-au stabilit interrelaţiile dintre activitatea glandei medulosuprarenale şi SRA ? La această întrebare răspund unele rezultate care atestă rolul de modulator al fluxului sanguin. Astfel, după injectarea intravenoasă, angiotensina II produce vasodilataţie la nivelul muşchilor scheletici ai membrelor, efect ce este blocat prin administrarea de inhibitori beta-adrenergici sau ligatura suprarenalei (White şi Ross, 1966).

Triner şi colab. (1967) au demonstrat că noradrenalina şi adrenalina eliberate de către angiotensina II cresc acizii graşi liberi şi glicerina plasmatică. Efectele respective sînt blocate de acidoză sau tratament cu reserpină.

Utilizînd modele de instalare a hipertensiunii renale atît Goldblat şi colab. (1934) cît şi Fasciolo (1938), Page (1938), Fregly (1957) şi Finch şi Leach (1970) au arătat că îndepărtarea ambelor suprarenale nu modifică instalarea fenomenelor cunoscute.

Din contra, Thurau şi colab. (1961) au găsit că medulosclerozа chimică, produsă prin injectarea în medulosuprarenală de salicilat de sodiu 40%, previne instalarea hipertensiunii ca urmare a clampării arterelor renale.

Luînd însă în consideraţie efectele hemodinamice, metabolice şi presoare ale angiotensinei II exogene, este greu de înlăturat ideea că aminele eliberate de medulosuprarenala stimulată prin angiotensină nu ar fi implicate în hipertensiunea renală. Pînă în prezent există însă prea puţine date care să demonstreze rolul semnificativ pe care îl joacă medulosuprarenala în hipertensiunea renală.

Scanned with OKEN Scanner

## BIBLIOGRAFIE


Aguilera, G., Marusic, S. T.: *Endocrinology* **89**, 1524, 1971.

Aida, M., Maebashi, M. Yoshinaga, K., Abe, K., Mina, I., Watanabe, N.: *Tohoku J. exp. Med., vol.* **83**, 11—22, 1964.

Ames, R. P., Bokowski, A. J., Sicinski, A. M., Laragh. J. A.: *J. Clin. Invest*, **44**, 1171, 1965.

Anderson, B., Dallman, M. F., Olsson, K.: *Acta Physiol. Scand.*, **75**, 696, 1969.

Ayers, P. J., Gould, R. P., Simpson, S. A., Tait, J. F.: *Biochem. J.*, **63**, 19, 1956.

Ayers, C. R., Davis, J. O., Lieberman, F., Carpenter, C. C. J., Berman, M.: *J. Clin. Invest.*, **41**, 884, 1962.

Balikian, H. M., Brodie, A. N., Dale, S. L., Melby, J. C., Tait, F. F.: *J. Clin. Endocrin.*, **28**, 1630, 1968.

Baniukiewicz, S., Brodie, A., Flood, C., Motta, M., Okamota, M., Tait, J. F., Tait, S. A. S., Blair-West, J. R., Coghlan, J. P., Denton, D. A., Goding, J. R., Scoggins, B. A., Wintour, E. M., Wright. R. D.: *Functions of the adrenal cortex, vol.* **1**, p. 153 (Mc Kerns, K. W., Ed.) New York: *Appelton-Century, Croffs* 1968.

Barbeau, A., Gillo-Joffroy, L., Boucher, R., Nowactynski, W., Genest, J.: *Science* 1965, **291**, 1969.

Barbour, B. H., Slater, J. D. H., Casper, A. G. T., Bartter, F. C.: *Life Sci.*, 4, 1161, 1965.

Barger, A. C., Berlin, R. D., Tulenko. J. F.: *Endocrinology*, **62**, 804, 1958.

Bartter, F. C., Mills, I. H., Biglieri, E. G., Delea, C.: *Recent. Progr. Hormone. Res.*, **Vol. 15**, 311—344, 1959.

Bartter, F. C., Pronove, P., Gill, J. R. Jr. and Mac Cardle R. C.: *Amer. J. Med.*, 1962, **33**, 811.

Bartter, F. C., Barbour, B. H., Carr, A. A., Delea, C. S.: *Aldosterone*, p. 221 (Baulieu, E. E., Robel, P., Eds) Oxford: *Blackwell* 1964.

Baudouin, M., Meyer, P.: In: *Hypertension*, p. 495 (Genest, J., Koiw, e. eds). Berlin-Heidelberg-New York: *Springer* 1972.

Baumann, K., Müller, J.: *Acta endocr.* **69**, 701, 1972.

Baumbach L., Leyssac P. P. și Skinner S. L.: J. Physiol. (Lond), **258**, 1, 243, 1976.

Baumber, J. S., Davis, J. O., Johnson, J. A., Witty, R. T.: *Amer. J. Physiol.* **220**, 1094, 1971.

Bayard, F., Cooke, C. R., Bertinns, I. Z., Tiller, D. J., Kowarski, A., A., Walker, W. G., Migeon, C. J.: *Proc. III-rd Int. Congress Hormons Steroids. Excerpta medica Int. Congr. Series* **210**, 39, 1970.

Bayard, F., C. L. Alicandri, I. Z. Beitins, G. D. Lubash, A. Kowarski, C. J. Migeon: *Metab. (Clin. Exp)*, **20**, 513, 1971.

Binnion, P. F., J. O., Brown, T. C., Olichney, M. J.: *Amer. J. Physiol.* **208**. 655, 1965.


Scanned with OKEN Scanner

Redactor : ELENA CHIRIAC
Tehnoredactor : MIHAI BUJDEI

Apărut 1978. Format 61 × 86/16. Coli tipo 19,25.
Bun de tipar la 6.XI. 1978. Tiraj 5300 exemplare.
Editura Junimea, str. Gheorghi Dimitrov, 1.
IAȘI — ROMÂNIA

Tipărit la Întreprinderea poligrafică Iași,
str. Vasile Alecsandri nr. 6.

Scanned with OKEN Scanner

Conceptul clasic de sistem renină-angiotensină a fost extins, în ultimele două decenii, de la aparatul juxtaglomerular renal la diferite alte țesuturi și organe, odată cu constatarea că acestea prezintă o remarcabilă activitate reninică și o deosebită sensibilitate la angiotensină. Paralel cu conturarea noțiunii de izorenină de origine extrarenală, s-a precizat că, în afara proprietăților vasoconstrictoare, angiotensina, rezultată din acțiunea reninei sau izoenzimei respective asupra unei globuline plasmatice, posedă numeroase alte efecte biologice (aldosteronoeliberatoare, dipsogene, secretoare de ADH și catecolamine etc.).

S-au acumulat astfel numeroase date clinico-experimentale, referitoare la implicațiile normale și patologice ale sistemului renină-angiotensină, începînd cu participarea sa la reglarea normală a presiunii sanguine, circulației renale și secreției de aldosteron și sfîrșind cu fenomenele de hiperaldosteronism din hipertensiunea arterială reno-vasculară.

Monografia de față oferă o imagine de ansamblu asupra stadiului actual al cunoștințelor privind constituenții sistemului renină-angiotensină, reglarea renineliberării și formarea polipeptidului activ, acțiunile și mecanismul de producere a acestora, precum și semnificația lor fiziologică.

Scanned with OKEN Scanner